

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

TROUVIN, épouse DUC, Anne-Priscille

Née le 18 novembre 1983 à Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 AVRIL 2013

**INTÉRÊT DU SUIVI DE LA DÉPLÉTION
LYMPHOCYTAIRE B CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
TRAITÉS PAR RITUXIMAB.**

PRÉSIDENT DU JURY :

Pr Xavier Le Loët

DIRECTEUR DE THÈSE :

Dr Vincent Goëb

MEMBRES DU JURY :

Pr Olivier Vittecoq

Pr Olivier Boyer

Dr Serge Jacquot

Liste des professeurs et des enseignants de la faculté

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2012 – 2013

U.F.R DE MÉDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoît VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROFESSEUROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – Ph. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – . DESHAYES – C. FESSARD – J.P. FILLASTRE – P. FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HULBERT – J.M. JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M.LE FUR – J.P. LEMERCIER – J.P. LEMOINE – Mle MAGARD – MM. B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – Mme A.M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF – . TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L.M. WOLF

I – MÉDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie Pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHO	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie

M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne – Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro – Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologie
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie – Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato – vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL

M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat – Gastro – Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie – Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie- Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie – Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean CONSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie

M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Leatitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOU**

Chimie Analytique

Melle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS À MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER**

UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER**

UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS À MI-TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN – Hôpital Charles Nicolle

HB – Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB – Centre HENRI BECQUEREL

CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et Minérale

M. Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

M. Roland **CAPRON**

Biophysique

M. Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation, Economie de la Santé

Mlle Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

M. Jean-Jacques **BONNET**

Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

M. Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Mention légale

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

Au Pr Xavier Le Loët qui, il y a 4ans, m'a si gentiment accueillie à Rouen et initiée à la rhumatologie. Mes très sincères et respectueux remerciements pour avoir accepté de présider ce jury de thèse qui j'espère traduira la qualité de la formation qui m'a été transmise.

Au Pr Olivier Vittecoq qui m'a accueillie dans son service pour me guider dans un internat si enrichissant et captivant, qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude pour sa patience et son accueil formateur.

Au Pr Olivier Boyer qui a accepté de participer à ce jury de thèse. Puisse ce mémoire être l'expression d'un travail transversal et multidisciplinaire que son accord initial a rendu possible.

Au Dr. Serge Jacquot et l'ensemble de l'équipe du laboratoire d'immunologie, grâce à qui une grande partie de cette étude a pu voir le jour. Mes remerciements pour sa patience à me transmettre les rudiments sur la vie et l'œuvre du « lympho B ».

À Vincent Goëb, directeur de cette thèse, qui m'a toujours poussé à me dépasser. Merci de m'avoir proposé ce travail dont je tire une grande fierté et de m'avoir permis de le réaliser dans d'excellentes conditions. J'espère avoir été digne de la confiance que tu m'as accordée et que ce travail est finalement à la hauteur de tes espérances. J'ai beaucoup appris à tes côtés au cours de ces 4 années.

À mes premiers maîtres le Pr André Kahan et le Dr Chantal Job Deslandres qui ont fait germer chez une jeune externe l'amour de la rhumatologie.

Aux Drs Charles Zarnitsky et Didier Alcaix qui m'ont accueilli dans leur service, jeune interne avec si peu de connaissance en rhumatologie. Merci de votre patience à me transmettre les fondamentaux.

Aux différents médecins cotoyés au fil des années Alain Daragon, Sophie Pouplin, Thierry Lequerré, Macha Kozyreff-Meurice, Karine Lanfant-Weybel, Thibault Vandhuick, Mathieu Verdet, Julia Nicolau, Aurélia Bisson-Vaivre, Gilles Avenel qui, toujours disponibles pour partager leurs connaissances, ont accompagné et enrichi mon internat.

À mes co-internes Laure, Quentin, Pauline, Sarah, Axelle, François-Xavier (enfin FX), Christopher, Sandra, Marie, Julien, Agathe et Victor, sans oublier Pauline (notre Amiénoise expatriée pour quelques mois) qui ont égayés mes 4ans et demi d'internat, beaucoup de joies, quelques peines partagées, mais surtout beaucoup de fous rire autour de chorégraphies sur les Beach Boys ou autour de nos goûters Nutella®.

À Hélène Boulard, infirmière essais cliniques, qui avec tout son dynamisme et son pragmatisme a permis la poursuite cette étude malgré un petit arrêt impromptu.

À mes parents qui m'ont très vite soutenu dans mon projet d'étude médicale et qui m'ont assuré un soutien sans faille tout au long de ces longues années d'étude. A Marc-Olivier et Marie-Agathe qui ont supporté mes humeurs très variables aux cours des deux années de concours.

À Louis-Bertrand qui est mon pilier depuis 5ans, toujours à mes côtés, force dans l'incertitude et toujours positif, ton amour me porte tous les jours un peu plus haut. Heureusement que tu es là pour gérer le quotidien. À Paul-Alexandre qui a tant égayé nos vies depuis 11 mois.

Épigraphe

« Cherchons comme cherchent ceux qui doivent trouver et trouvons comme trouvent ceux qui doivent chercher encore. Car il est écrit : celui qui est arrivé au terme ne fait que commencer. »

St AUGUSTIN

« Un voyage de mille lieues commence toujours par un premier pas. »

LAO-TSEU

Résumé

Objectifs : Le rituximab est un biomédicament permettant de contrôler certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (PR). Cependant le schéma posologique actuel impose d'attendre un début de rechute de la maladie pour envisager un nouveau cycle de traitement. L'intervalle entre deux cycles de traitement varie d'un patient à l'autre et est donc imprévisible lors de l'initiation d'un traitement par rituximab. Notre objectif est d'évaluer l'intérêt du suivi de la déplétion des sous-populations lymphocytaires B après initiation du rituximab pour guider le retraitement afin de devancer la rechute clinique de la maladie.

Méthodes : Étude monocentrique prospective, ayant inclus tous les patients atteints de PR répondant aux critères diagnostiques de l'EULAR et recevant 2 perfusions d'un gramme de rituximab à 15 jours d'intervalle. Les patients ont été suivis cliniquement et biologiquement tous les deux mois jusqu'à leur retraitement. L'évaluation clinique colligeait l'activité clinique de la PR et les d'événements indésirables. L'évaluation biologique comportait les paramètres inflammatoires, les anticorps, les titres d'immunoglobulines et le typage lymphocytaire B. Le clinicien, à chaque visite était en insu des résultats du typage lymphocytaire pour décider ou non d'une rechute et donc d'un retraitement. Un test du Chi 2 a été utilisé pour la comparaison entre la population de cellules B avant et après traitement, et une régression logistique univariée a été utilisée pour déterminer le risque relatif de rechute clinique après détection des lymphocytes B dans le sang périphérique.

Résultats : Trente neuf patients ont été inclus de mars 2010 à décembre 2011 avec un suivi jusqu'en janvier 2013. Sept patients ont bénéficié de deux cycles de traitement, un total de 46 cycles de rituximab ont ainsi été analysés. Le DAS 28 moyen initial était 5,35; 33 patients avaient des facteurs rhumatoïde et /ou des anti-CCP. A 6 mois, il a été observé une réponse clinique bonne à modérée selon les critères EULAR pour 44 cycles (96%). La durée moyenne entre 2 cycles était de 13 mois.

Après les 2 perfusions de rituximab, le nombre total de cellules CD19⁺ a diminué significativement (0,155G/l vs 0,0002G/l, $p < 0,0001$) avec une déplétion complète pour tous les patients en lymphocytes B mémoires (CD19⁺ CD27⁺) et transitionnels (CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺) ($p < 0,0001$). À la rechute clinique les lymphocytes B étaient ré-ascensionnés chez tous les patients sauf un. Lorsque des lymphocytes B CD19⁺ sont détectés, le risque relatif de rechute clinique à 4 mois de cette ré-ascension était de 12,3 [1,25 – 121,3] ($p = 0,01$).

Conclusion : Le suivi de la déplétion en lymphocytes B semble permettre de prédire la rechute clinique de la polyarthrite rhumatoïde des patients traités par rituximab. La ré-ascension des lymphocytes B CD19⁺ précède la rechute clinique et permet donc de prédire celle-ci avec 4 mois d'avance.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, déplétion lymphocytaire B, rituximab

Abstract

Background: Rituximab is a safe and effective treatment in rheumatoid arthritis, however the current treatment regimen requires to wait for a clinical relapse before a new course of treatment. The interval between two courses of treatment varies from one patient to another and remains unknown prior the first course of treatment. Our aim was to evaluate the utility of monitoring different B cells subtypes depletion as a tool to detect rheumatoid arthritis clinical relapse.

Objectives: To assess the usefulness of periodical B cell and specific subpopulations determination to establish whether it may predict clinical relapse of rheumatoid arthritis in patients treated with rituximab.

Methods: Prospective single centre observational study of 39 patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab 1g twice 15 days apart. Patients were monitored clinically and biologically every 2 months until retreatment was decided upon clinical relapse. Clinical assessment consisted of rheumatoid arthritis activity and report of adverse event, biological assessment consisted of inflammatory parameters, antibodies, gammaglobulin titers and B cell analysis. The clinician was blinded for B cell counts to conclude on relapse and new course of treatment. Chi 2 test was used for comparison between B cell population before and after treatment, and univariate logistic regression was used to determine relative risk of clinical relapse if increase in peripheral B cells is detected.

Results: 39 patients were included from March 2010 to December 2011 with a follow-up until December 2012. 7 patients had two course of treatment leading to a total of 46 cycles of rituximab to be analysed. At baseline mean DAS 28 was 5,35; 33 patients were RF and/or anti-CCP2 antibody positive. At 6 months, 44 cycles (96%) yielded a good-to-moderate clinical response according to the EULAR criteria. The mean inter-course treatment was 13 months.

After the two infusions, total number of CD19⁺ cells decreased (0.155G/l vs 0.0002G/l, $p < 0.0001$) with a complete depletion for all patients in the memory (CD19⁺27⁺) and transitional subtypes (CD19⁺CD38⁺⁺CD24⁺⁺) ($p < 0.0001$) B cells respectively. At relapse B cells had return in all but 1 patient. When B cell CD19⁺ are detected risk of relapsing in four months that follows the repopulation is 12 times higher, RR 12,3 [1,25 – 121,3] ($p = 0,01$).

Conclusion: Increase in B cell CD19⁺ after initial depletion, allows to predict a clinical relapse of rheumatoid arthritis in the four months that follows B cells repopulation.

Keywords: rheumatoid arthritis, B cell depletion, rituximab

Sommaire

Introduction	1
I. Rappels théoriques	2
I. A. Physiopathologie de la PR.....	2
I. B. Le cycle du lymphocyte B	8
I. C. Traitement de la PR.....	13
I. D. Bases scientifiques et justifications de ce travail	26
I. E. Objectifs.....	26
II. Patients et Méthodes	27
II. A. Patients.....	27
II. B. Typage lymphocytaire.....	27
II. C. Analyses statistiques	28
III. Résultats	29
III. A. Caractéristiques de la population.....	29
III. B. Déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab	30
III. C. Evolution de la déplétion lymphocytaire B	31
III. D. Suivi de la réponse clinique et facteurs pronostiques de bonne réponse.....	32
III. E. Evolution des paramètres biologiques sous rituximab.....	33
IV. Discussion	34
Conclusion.....	38

Glossaire

ACPA : Anti-citrullinated protein antibodies (Anticorps anti-protéine citrullinée)

ACR : American College of Rheumatology

CD : Cluster of Differentiation (Clusters de Différenciation)

CRP : C Réactive Protéine

DAS-28 : Disease Activity Score sur 28 articulations (Score d'Activité)

EULAR : European League Against Rheumatism

FR : Facteur Rhumatoïde

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor (Facteur de croissance des granulocytes)

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (Facteur de croissance des granulocytes et macrophages)

HLA : Human Leukocyte Antigen (Antigènes des Leucocytes Humains)

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MMP : Métallo-protéinases Matricielles

MTX : Méthotrexate

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

TGF : Tumor Growth Factor (Facteur de croissance tumoral)

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumoral)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Facteur de croissance endothélial vasculaire)

VErA : Very Early Arthritis

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant principalement les petites et moyennes articulations, créant une destruction articulaire conduisant parfois à une impotence fonctionnelle majeure et un handicap irréversible.

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie progresse mais il persiste encore des zones d'ombres. De multiples facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie. L'intervention des lymphocytes B est aujourd'hui reconnue et c'est ainsi que le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, initialement développé et autorisé en hématologie (Mabthera[®]) a été envisagé comme traitement pour cette pathologie.

Actuellement le protocole de traitement standard par rituximab n'autorise une nouvelle dose du produit qu'après un délai de 6 mois minimum et s'il existe une rechute clinique de la PR. Il est toutefois difficile aujourd'hui pour le clinicien d'anticiper cette rechute afin de retraiter au plus tôt les patients. La rechute clinique entraîne un « à-coup » inflammatoire très délétère pour les articulations car il augmente le dommage structural, alors que le contrôle régulier de l'inflammation permet de les préserver.

Le rituximab entraînant une déplétion en lymphocytes B (LB) nous avons cherché à savoir si une « rechute biologique » définie par la réémergence des LB permettrait de prédire et donc d'anticiper la rechute clinique des patients et de proposer un nouveau cycle de traitement plus précocement, de façon à anticiper et limiter la progression de la maladie.

I. Rappels théoriques

I. A. Physiopathologie de la PR

I. A. 1. Facteurs déclenchants

Plusieurs mécanismes pouvant amener au développement de la PR ont été découverts. Tous contribuent à une réaction inflammatoire au sein de l'articulation qui va s'amplifier avec pour conséquence une atteinte structurale et une dégradation du cartilage et de l'os.

Les mécanismes déclenchant ce processus inflammatoire, bien que encore non complètement compris, laissent supposer que le développement de la PR est la résultante d'une interaction entre le profil génétique des patients et leur environnement quotidien, entraînant une anomalie de la réponse immunitaire et le déclenchement d'une réaction inflammatoire incontrôlée.

Les études de prévalence intrafamiliale ou entre jumeaux ont permis de montrer que la contribution génétique est de l'ordre de 50% à 60% dans le développement d'une PR (1). Au plan génotypique, plus de 80% des patients sont porteur de l'allèle *HLA-DRB1*04* (2). D'autres facteurs de risques génétiques ont été identifiés (plus de 30 de ces gènes n'appartenant pas au CMH ont été identifiés (3)), tels que *PTPN 22*, *PADI4*, *STAT4*, *TRAF1-C5* et *TNFAIP3* (4), les 2 premiers ayant été mis évidence dans la cohorte VErA (5, 6). Ils ne sont pas tous encore validés et leur prévalence individuelle est évidemment beaucoup plus faible chez les patients, puisque la présence simultanément de tous ces facteurs n'est pas nécessaire pour conduire à la PR (7).

Les facteurs environnementaux sont encore aujourd'hui mal connus. Toutefois, le tabagisme actif est aujourd'hui un facteur de risque clairement identifié (8, 9), même si il n'a pas encore été possible de déterminer quel composant de la cigarette est à l'origine de ce sur-risque. En revanche il semble exister un effet dose-dépendant avec un risque augmentant de façon linéaire en fonction du nombre de paquet/année fumé par les patients (10). Outre le tabagisme actif d'autres facteurs environnementaux ont été décrits mais leur corrélation est moins

affirmée. On retrouve ainsi i) le sexe féminin, ii) la notion de périodontite chronique, iii) l'obésité et iv) un niveau socio-économique bas (11).

I. A. 2. Mécanismes physiopathologiques

I. A. 1. a) Les acteurs cellulaires

La PR se caractérise par une réaction inflammatoire chronique au sein des articulations. Les mécanismes précis ne sont pas encore clairement établis à ce jour cependant ils associent une réponse immunitaire innée et acquise avec production de cytokines pro-inflammatoires et activation de cellules cibles qui vont d'une part entretenir l'inflammation et d'autre part activer des mécanismes destructeurs des tissus osseux et cartilagineux au sein de l'articulation (Figure 1).

Le premier évènement de cette cascade inflammatoire correspond à l'activation de la réponse immunitaire innée par activation des cellules dendritiques par du matériel exogène (reconnu comme non soi) ou des épitopes autologues (du soi) qui deviennent immunogènes (12). Pour organiser une réponse immune contre ces immunogènes, interviennent habituellement les « cellules présentatrices de l'antigène » comme les cellules dendritiques, les macrophages et les LB qui présentent les antigènes aux lymphocytes T (LT) (13). Dans la physiopathologie de la PR, ce sont les cellules dendritiques qui sont suspectées d'être les principales cellules présentatrices de l'antigène. En effet dans le tissu synovial le nombre de cellules dendritiques est corrélé au taux d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA, aussi nommés anti-CCP) présents dans le sérum des patients (14). La dérégulation de la présentation antigénique par les cellules dendritiques permettrait donc l'initiation et la pérennisation d'une réponse inflammatoire non contrôlée.

Dans la lignée lymphocytaire T, on recense des LT dits « auto-réactifs » (LTA) qui sont capables de réagir avec les peptides du soi qui leur sont présentés. En situation physiologique il existe au sein du thymus une sélection négative de ces LTA reconnaissant les auto-peptides qui les conduit à l'apoptose. Cette sélection négative semble absente ou déficiente chez les patients atteints de PR puisqu'on retrouve des taux plus élevés de LTA

circulants (15). En situation physiologique, les LT naïfs, après contact avec un antigène, se différencient en LT Th1 sécrétant trois cytokines majeures dans la genèse de la réaction inflammatoire : interféron γ , IL2 et IL17. L'activation de ces lymphocytes T est contrôlée par les LT régulateurs. La présence des macrophages et des cellules dendritiques produisent un milieu favorable à la différenciation des LT en LT Th17 et surtout un milieu défavorable aux LT régulateurs (Treg) et entretiennent ainsi un déséquilibre en faveur d'une réaction pro-inflammatoire (16). Les LT activés, migrent du sang périphérique vers la synoviale où ils activent les cellules résidentes : cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes et lymphocytes B.

En situation pathologique, comme la PR, ce sont les macrophages, les cellules dendritiques ou les monocytes qui vont être des acteurs intra-articulaires essentiels de la cascade immunitaire et inflammatoire. Une fois activées ces cellules produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que le $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6 qui permettent le développement d'une réaction inflammatoire locale et systémique en induisant la synthèse de médiateurs primaires de l'inflammation tels que la prostaglandine 2, oxyde nitrique et d'autres radicaux libres, par les cellules avoisinantes au sein de la synoviale. Les fibroblastes sont eux-mêmes activés et par défaut de contrôle apoptotique prolifèrent de façon anormale au sein de la membrane synoviale (17).

Les lymphocytes B jouent aussi un rôle important, confirmé par l'efficacité du traitement par rituximab, un anticorps monoclonal ciblant le CD20 à la surface des LB. Tout d'abord comme pour les LT la sélection négative des LB auto-réactifs semble altérée chez les patients atteints de PR (18). Le lymphocyte B a de multiples rôles dans les mécanismes pathogéniques de la PR. Ils sont tout d'abord des cellules présentatrices de l'antigène stimulant les lymphocytes T CD4^+ , en particulier les LB avec facteurs rhumatoïdes membranaires (19). L'analyse de la membrane synoviale des patients, parfois prélevée sous arthroscopie après anesthésie générale (20), a permis de démontrer qu'il se créait au sein de cette membrane des centres germinatifs ectopiques (les centres germinatifs seront décrits plus loin dans la maturation lymphocytaire) au sein desquels sont retrouvés des plasmocytes, des LB CD20^+ matures en interaction avec des LT CD4^+ et des lymphocytes B activés, le tout dans un réseau de cellules dendritiques (21).

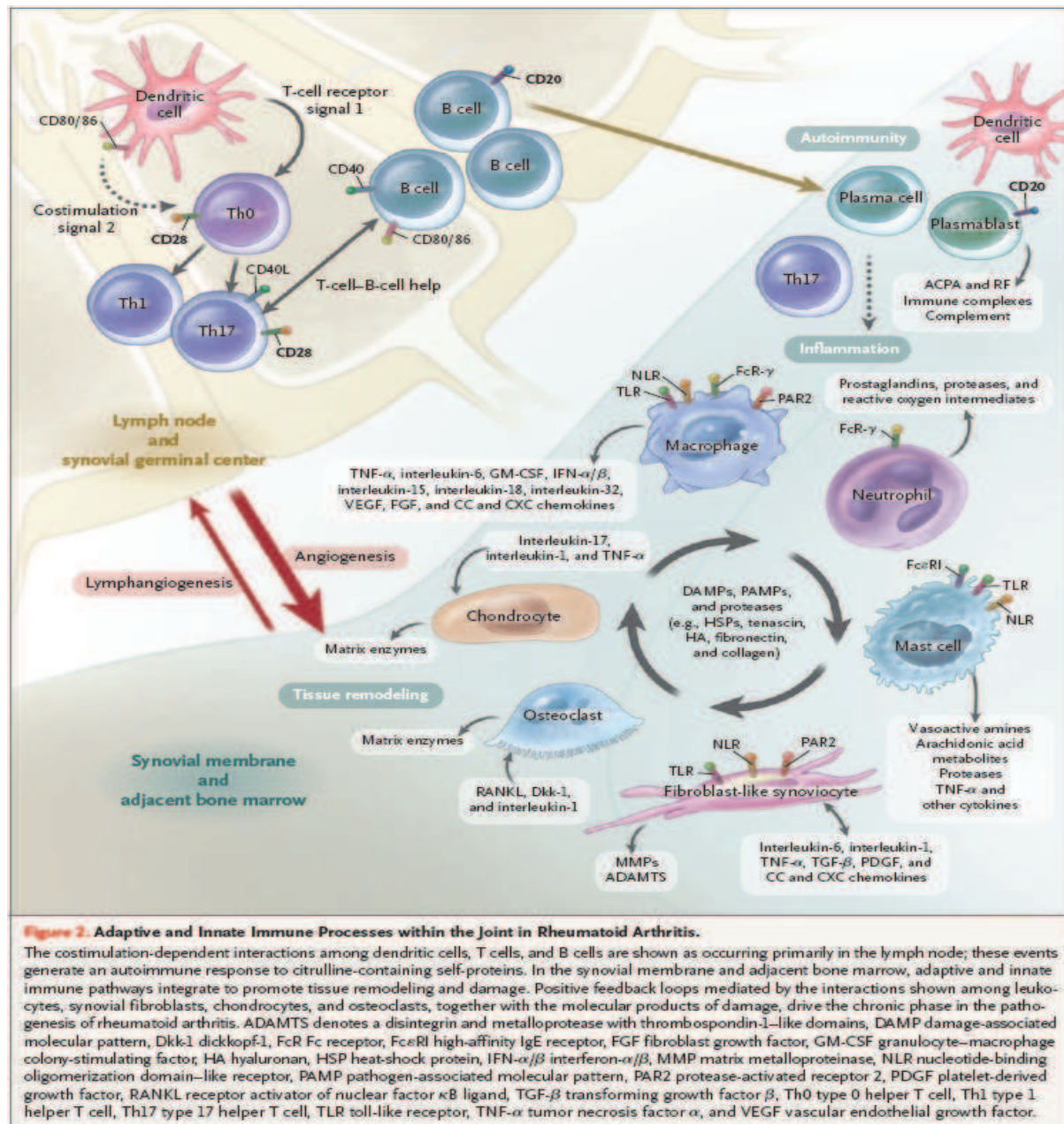
Les LB ont aussi pour rôle la production de certains auto-anticorps retrouvés dans la PR : les facteurs rhumatoïdes, différents types d'ACPA (22) et les anticorps anticollagène. Ces anticorps formeraient aussi des complexes immuns participant à la genèse de l'inflammation et à son entretien (23). Enfin les LB sont aussi producteur de cytokines, avec sécrétion de cytokines auto-inflammatoires telles que le $\text{TNF}\alpha$, IL-6 et lymphotoxine (24).

I. A. 1. b) Les acteurs intercellulaires

Les cytokines sont les messagers intercellulaires et jouent donc un rôle primordial dans la physiopathologie de la PR. La balance entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires est déséquilibrée en faveur de l'inflammation (16). Le $\text{TNF}\alpha$ est l'acteur clé parmi les différentes cytokines impliquées. Il permet : l'activation cellulaire avec production d'autres cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL1, l'IL6, l'IL23 et le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) ; l'expression de molécules d'adhésion cellulaires ; la protection de fibroblastes synoviaux ; la néo-angiogénèse et la suppression des LT régulateurs (25). L'interleukine 6 active les leucocytes synoviaux, la production d'anticorps en participant à la différenciation des LB en plasmocytes, et intervient aussi dans les effets systémiques extra-articulaires tels que l'anémie et la dérégulation du métabolisme lipidique (26). Le rôle de ces 2 cytokines a été confirmé par l'efficacité importante des traitements anti- $\text{TNF}\alpha$ et anti-IL6.

D'autres cytokines semblent impliquées dans la physiopathologie de la PR bien que le recours à ces cibles thérapeutiques semble moins efficace que les traitements anti-cytokiniques précédemment cités. L'interleukine 1 possède plusieurs effets pro-inflammatoires, elle induit la production de métalloproteinases ; l'activation des monocytes, des LT et des LB ; la production de molécules d'adhésion cellulaire, de facteurs angiogéniques et des prostaglandines (27). De nombreuses autres cytokines pro-inflammatoires font aujourd'hui l'objet de recherche comme potentielles cibles thérapeutiques dans la PR.

Figure 1 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, extrait de (16)



Représentation des interactions dépendantes de la co-stimulation, entre cellules dendritiques, lymphocytes T et lymphocytes B. Ces interactions surviennent principalement dans les ganglions lymphatiques et génèrent une réponse auto-immune aux auto-protéines citrulinées.

I. A. 3. La destruction articulaire

La synovite inflammatoire est l'acteur principal de la destruction articulaire qui intervient au cours de la PR. Le cartilage est altéré par la production de métalloprotéinases

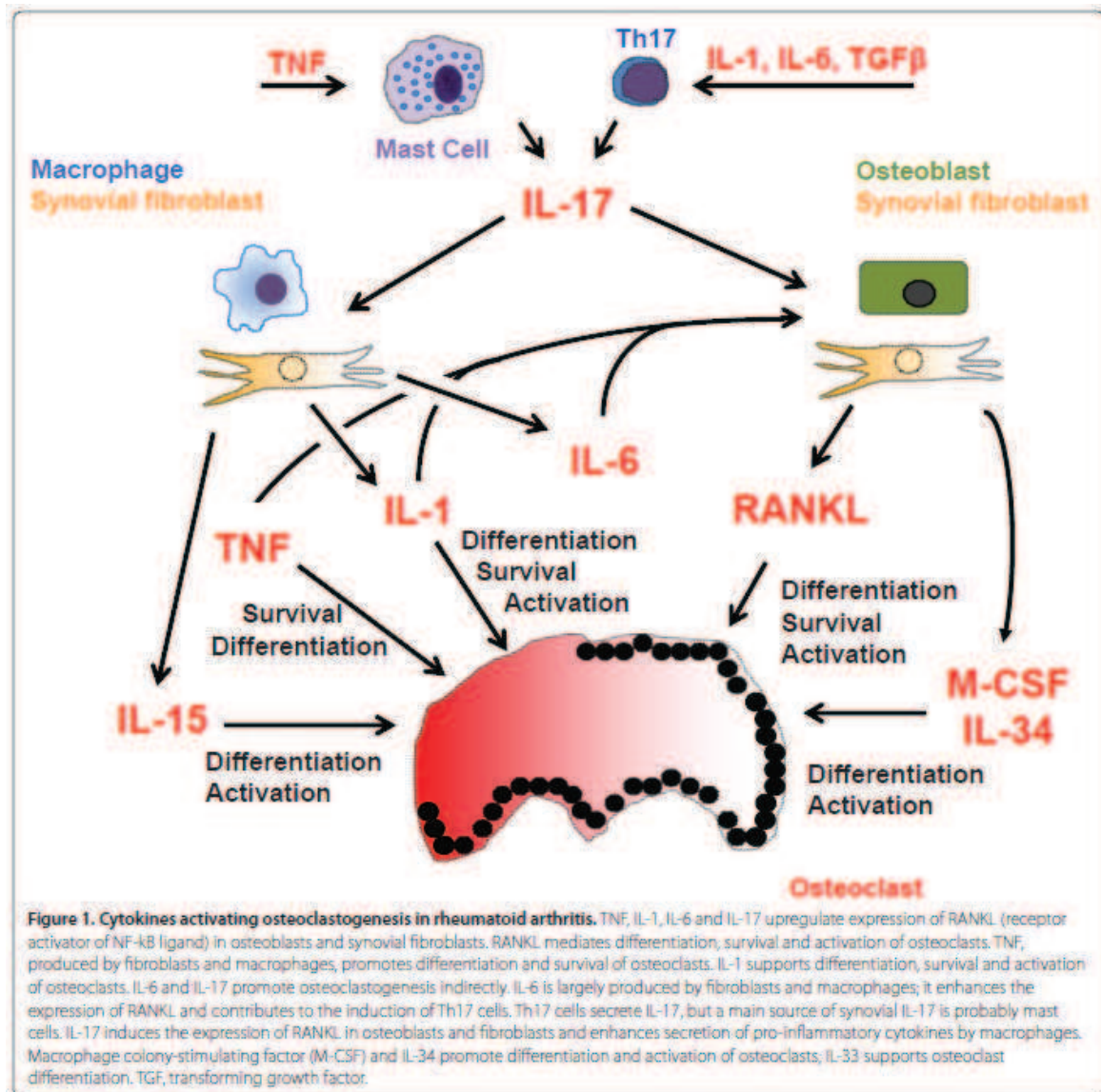
(MMP) par les fibroblastes synoviaux. Ces MMP détruisent le maillage de collagène de type II induisant directement une modification biomécanique du cartilage qui s'altère. La MMP principalement mise en évidence dans ce processus est la MMP 14 (28).

L'érosion osseuse qui apparaît dans les 3 années qui suivent l'apparition de la PR chez 90% des patients (29) est la conséquence de cet état inflammatoire intrasynovial prolongé. L'activation des ostéoclastes est la résultante directe de la production des cytokines pro-inflammatoires au sein de la synoviale. L'acteur majeur de l'ostéoclastogénèse est le RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand). Le RANKL est une cytokine de la famille du TNF et joue un rôle majeur dans la résorption osseuse en tant que cytokine nécessaire à la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes et au maintien de la survie de ces derniers (30). Les principales cellules sécrétrices de RANKL sont les ostéoblastes mais d'autres cellules actrices de l'inflammation dans la PR, telles que les synoviocytes, les LT activés, les LB matures produisent elles aussi du RANKL (31). Enfin la synthèse de RANKL est majorée par la présence de l'hormone parathyroïdienne, la vitamine D et surtout les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17 et le TNF α (32, 33).

Le TNF α , outre son effet inducteur de sécrétion de RANKL pourrait agir directement sur les précurseurs ostéoclastiques, ce rôle restant encore débattu (34). En revanche il est maintenant établi qu'il permet la survie des ostéoclastes matures (35).

Les autres cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et IL-17 interviennent elles aussi dans l'activation des précurseurs ostéoclastiques et dans la survie des ostéoclastes matures induisant donc un déséquilibre de la balance osseuse en faveur de la destruction (30) (Figure 2).

Figure 2 : Activation des ostéoclastes, extrait de (30)



Voies principales de l'activation de l'ostéoclastogénèse par les cytokines, dans la polyarthrite rhumatoïde. Le TNF, l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-17 augmentent l'expression de RANK Ligand dans les ostéoblastes et les fibroblastes synoviaux. RANKL intervient dans la différenciation, la survie et l'activation des ostéoclastes.

I. B. Le cycle du lymphocyte B

I. A. 4. Maturation du lymphocyte B

Le lymphocyte B (LB) est issu d'un précurseur hématopoïétique pluripotent pouvant se différencier soit en lymphocyte T soit en lymphocyte B. La maturation des LB commence

au cours de la vie fœtale dans le foie puis se poursuit tout au long de la vie adulte dans la moelle osseuse. La caractéristique principale du lymphocyte B est la présence à sa surface d'un récepteur membranaire (BCR), de structure type immunoglobuline, capable de reconnaître un antigène différent pour chaque LB. Ces immunoglobulines sont des hétérodimères composés de 2 chaînes lourdes H (heavy) et de 2 chaînes légères L (light). Chaque chaîne est constituée d'une région constante et d'une région variable.

En ce qui concerne la diversité du BCR qui permet à chaque LB de reconnaître un antigène différent, il faut rappeler que les gènes codant pour les chaînes lourdes du BCR sont situés sur le chromosome 14 et sont divisés en 3 groupes de gènes, le groupe V pour variable, le groupe D pour diversité et le groupe J pour jonction, enfin 9 gènes codent les régions constantes des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines. Les gènes des chaînes légères sont constitués de 2 segments V et J et se situent sur le chromosome 2 pour les chaînes κ et sur le chromosome 22 pour les chaînes λ . La diversité du BCR est donc assurée par 2 mécanismes de réarrangement. D'une part le mécanisme combinatoire qui consiste à générer une région variable par l'association d'un segment J avec un segment D et un segment V créant un exon VDJ pour la chaîne lourde et un exon VJ pour la chaîne légère. Le grand nombre de segments V, D et J existant ainsi que la multitude de combinaisons possibles permettent donc une grande diversité combinatoire. L'autre mécanisme de diversité est jonctionnel, en effet à chaque recombinaison il existe un phénomène de réparation de l'ADN dans les zones de jonction, ce phénomène étant parfois imparfait il se crée ainsi une variabilité supplémentaire (36).

Le début de la lymphopoïèse B est une phase indépendante de la présentation antigénique. Elle commence par le développement, à partir d'une cellule souche hématopoïétique, précurseur lymphoïde, en cellule immature pro-B en présence d'IL-7 (37), cytokine dont l'influence dans la genèse de la PR est encore peu connue mais probablement importante (38). Débute alors la formation du BCR avec la synthèse d'une chaîne lourde d'immunoglobuline qui reste intracytoplasmique. Ces cellules pro-B expriment à leur surface le premier marqueur de différenciation B : le CD19.

La chaîne lourde intracytoplasmique va migrer et être partiellement exprimée à la surface cellulaire faisant passer le pro-B à un stade pré-B. S'associe à cette chaîne lourde partielle une chaîne légère immature, l'ensemble créant le pré-BCR. Le phénotype de ce lymphocyte pré-B comporte, en sus du CD19; les CD20; CD21; CD10; CD24 et CD22+/-.

L'évolution se fait ensuite vers le stade B immature avec la synthèse d'une chaîne légère remplaçant la chaîne légère immature du stade pré-B. Le LB immature présente donc maintenant un BCR de surface fonctionnel, immunoglobuline de type Ig M (39). Le LB va alors subir sa première étape de sélection, une sélection négative au sein de la moelle osseuse qui assure ainsi une fonction de tolérance centrale. Seules les cellules ne reconnaissant pas les antigènes du soi survivent à cette sélection et vont quitter la moelle osseuse (40). Le phénotype de ce lymphocyte B immature est $CD19^+ CD20^+ CD21^+ CD22^+ CD24^+$.

Les LB immatures ayant survécu à cette sélection négative centrale au regard de la reconnaissance du soi, quittent ensuite la moelle sous forme de lymphocytes B transitionnels. Ces cellules transitionnelles sont caractérisées par un phénotype particulier $CD38^{++} CD24^{++} IgM^+ IgD^+$. Ce stade de maturation des LB est particulièrement observable après déplétion lymphocytaire complète comme dans les cas de greffe de moelle osseuse où la première population de LB qui soit détectée dans le sang est la population de LB transitionnels. La proportion de B transitionnels va ensuite décroître au fur et à mesure que la maturation lymphocytaire périphérique se poursuit (41).

Ces lymphocytes B transitionnels vont subir une nouvelle étape des étapes de maturation et de sélection pour passer d'un stade T1 ($CD21^{low}$, $CD23^{low}$, $CD24^{high}$, IgM^{high} , IgD^{low}) à un stade T2 ($CD21^{high}$, $CD23^{high}$, $CD24^{high}$, IgM^{high} , IgD^{high}) en fonction de l'affinité de leur BCR pour les antigènes du soi. L'un des facteurs majeur contrôlant l'évolution vers le stade T2 est le BAFF (B cell Activator Factor of the TNF Family), il permet notamment la survie et la poursuite de la différenciation vers le stade T2 (41, 42).

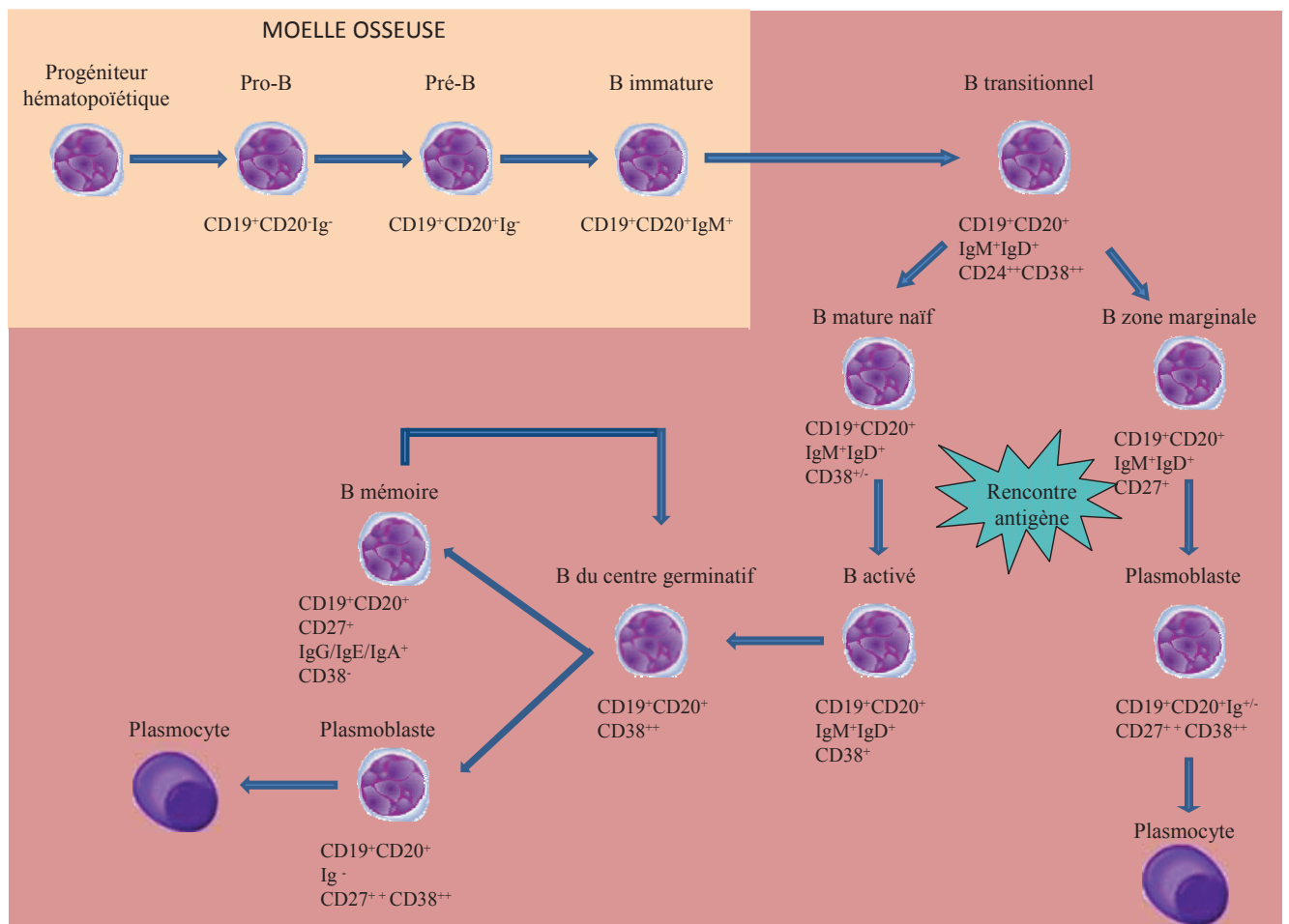
Les lymphocytes B ayant survécu à cette nouvelle sélection (et donc peu aptes à réagir contre les antigènes du soi) sont maintenant des LB matures naïfs, dont l'avenir à court terme est corrélé à la rencontre avec un antigène exogène. On distingue 2 populations lymphocytaires B, l'une développée au sein de la zone marginale de la rate, l'autre population étant la population lymphocytaire B folliculaire. Le LB circule en périphérie à travers les réseaux sanguins et lymphatiques, dans les ganglions, la rate et les tissus lymphoïdes des muqueuses. L'activation lymphocytaire peut alors se faire de façon T dépendante ou T indépendante. La réponse T indépendante mobilise les LB de la zone marginale qui s'activent et se différencient en plasmocytes de courte durée de vie sécrétant des IgM de faible affinité pour l'antigène (Figure 3).

En revanche l'activation T dépendante des LB mature naïfs va induire la création d'un centre germinatif au sein des ganglions où va se faire un contact favorisé entre LB, LT et les cellules dendritiques qui permettent la présentation prolongée de l'antigène. Au sein de ce

centre germinatif le LB va donc proliférer et poursuivre sa différenciation soit en cellule B mémoire, à longue durée de vie, exprimant $CD27^+$ soit en plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques de l'antigène ayant activé la réponse immunitaire.

Au cours de la prolifération lymphocytaire B dans le centre germinatif, vont se créer des phénomènes d'hypermutations somatiques afin d'augmenter l'affinité des anticorps sécrétés et des phénomènes de commutation isotypique par des réarrangements géniques induisant la sécrétion d'anticorps de même spécificité mais d'isotype différent (Ig G, Ig A, Ig E) (43).

Figure 3 : Lymphopoïèse B



Lymphopoïèse des sous-populations lymphocytaires B depuis la moelle osseuse vers le sang périphérique. CD : cluster de différenciation

I. A. 5. Rôles du lymphocyte B

Outre leur rôle bien établi de sécréteurs d'anticorps, les lymphocytes B régulent et participent à de nombreuses autres fonctions essentielles à l'homéostasie immunitaire (Figure 4).

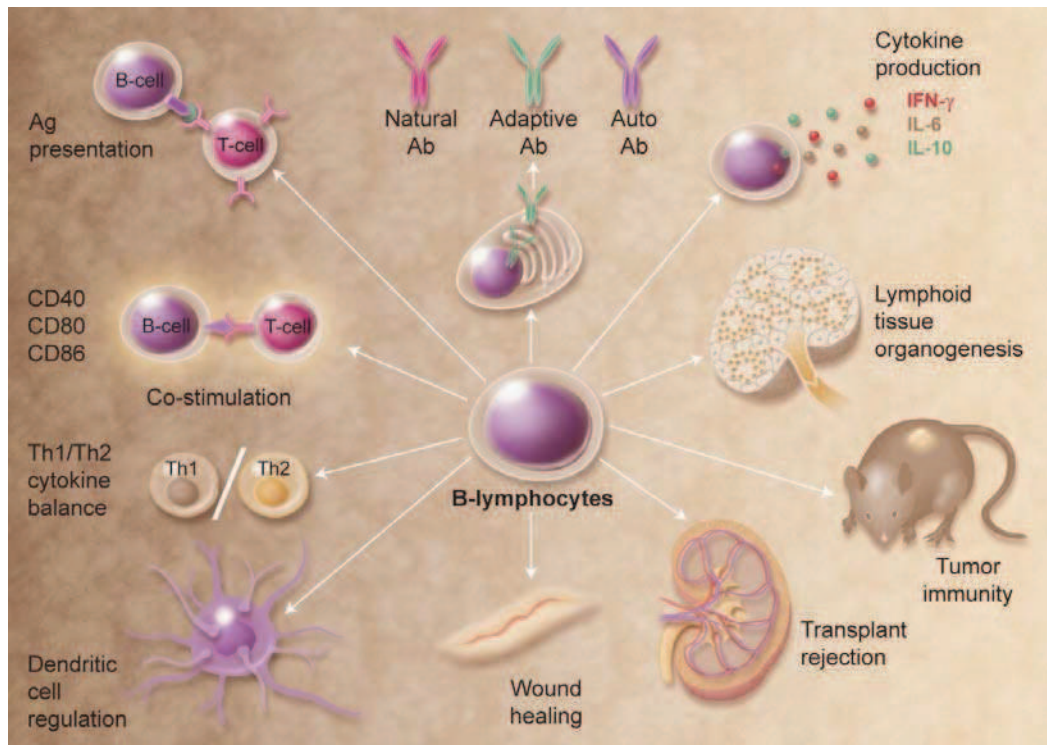
Les LB participent à l'activation de la réponse immunitaire T par la présentation antigénique. Après reconnaissance d'un antigène par son BCR le lymphocyte B peut jouer le rôle de cellule présentatrice de l'antigène pour le lymphocyte T permettant ainsi son activation. En effet dans différents modèles il est retrouvé que la réponse T est altérée en cas de déplétion lymphocytaire B ou de lymphocyte B sans BCR de surface (37, 44).

Les LB sont aussi producteurs de lymphotoxine α et important producteurs de TNF, deux cytokines décrites comme jouant un rôle central dans l'organisation et le développement lymphoïde (45). Une autre fonction des LB a été décrite, ils jouent un rôle dans la promotion de la lymphangiogenèse et de l'expansion des ganglions lymphatiques par l'expression du VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) (46). Les cellules B peuvent également sécréter plusieurs autres cytokines dont l'IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-7, G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12 et le TGF β (47).

Comme vu précédemment le LB, en situation physiologique, est indispensable à la création et à l'architecture d'un centre germinatif dans les organes lymphoïdes et dans certains tissus spécifiques tels que la membrane synoviale dans le cas de la PR. C'est au sein de ces centres germinatifs que le LB activé va se différencier en plasmocyte ou en cellule mémoire. Ces centres germinatifs sont le lieu privilégié de la sécrétion d'anticorps de haute affinité et surtout la création des cellules mémoires (48). La différenciation vers l'une ou l'autre voie est probablement le fait de plusieurs facteurs tels que : des signaux extrinsèques émanant d'autres cellules (cytokines, contact intercellulaires), des signaux basés sur l'intensité de l'affinité du BCR pour l'antigène, un facteur temps et/ou un effet stochastique qui serait soit aléatoire ou tiendrait compte de signaux locaux et de la position des cellules B au sein du centre germinatif à un moment critique (théorie du «bon endroit, bon moment») (49).

Enfin le lymphocyte B joue un rôle dans la diversité du répertoire et de la fonction des lymphocytes T. Sur les modèles murins, les souris déficientes en lymphocytes B ou sans immunoglobuline à leur surface montrent une faible diversité dans le répertoire lymphocytaire T (37, 50).

Figure 4 : Rôles du lymphocyte B, extrait (37)



Les différents rôles du lymphocyte B : présentation antigénique, production d'anticorps (naturels, adaptatif, auto), production de cytokines, genèse des tissus lymphoïdes, action anti-tumorale, rejet de greffe, cicatrisation, régulation des cellules dendritiques, balance cytokinique Th1/Th2, co-stimulation des lymphocytes T.

I. C. Traitement de la PR

I. A. 6. Diagnostic

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique inflammatoire caractérisée par une douleur articulaire, un gonflement articulaire et évoluant vers la destruction des articulations, conduisant à une impotence fonctionnelle grave et à une mortalité prématurée. La présence d'auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde et/ou les ACPA fait de la polyarthrite rhumatoïde une pathologie auto-immune. La présence de ces auto-anticorps peut précéder la maladie de plusieurs années. Les altérations structurelles sont visualisables par des

radiographies standard ou d'autres techniques d'imageries, cependant ces érosions osseuses, relativement spécifiques de ce rhumatisme, ne sont que rarement présentes au stade précoce de la maladie.

Le diagnostic de PR à un stade précoce, alors que les altérations structurelles articulaires sont encore minimales, est donc crucial afin d'introduire le plus rapidement possible les traitements adéquats. En 2010 de nouveaux critères diagnostiques pour la polyarthrite rhumatoïde ont été publiés sous l'égide de l'EULAR (European League Against Rheumatism) et de l'ACR (American College of Rheumatology). Ces nouveaux critères qui remplacent ceux de 1987 ont pour objectif d'identifier de façon plus précoce les patients atteints de PR (Tableau 1).

Ces critères s'appliquent chez les patients présentant au moins une articulation gonflée et un tableau clinique ne pouvant être expliqué par un autre diagnostic tel que connectivite, vascularite, arthrite microcristalline, spondyloarthrite, arthrite infectieuse. De même ces critères de classification ne s'appliquent pas aux patients présentant d'emblée une lésion radiographique typique pour qui le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sera retenu d'emblée.

Les critères ACR/EULAR 2010 se divisent en 4 catégories :

1. l'atteinte articulaire cotée de 0 à 5 points selon le type et le nombre d'articulations gonflées ou douloureuses à la pression
2. le statut sérologique en auto-anticorps de façon qualitative et quantitative coté de 0 à 3 selon le taux de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (un taux fortement positif étant considéré comme étant supérieur à 3 fois la norme supérieure du laboratoire)
3. la présence d'un syndrome inflammatoire biologique cotée 0 ou 1 selon que la VS ou la CRP sont augmentées.
4. la durée des symptômes cotée 0 ou 1 selon que ceux-ci sont présents depuis au moins 6 semaines

Chez un patient ayant un score supérieur ou égal à 6 le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est retenu (51).

Tableau 1 : Critères diagnostiques ACR/EULAR 2010

S'appliquent aux patients présentant :

- au moins une articulation synovitique
- dont la/les synovite(s) ne peuvent être expliquée(s) par un autre diagnostic

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sera retenu pour un score ≥ 6 .

	score
1. Atteinte articulaire	
1 grosse articulation ^a	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations ^b (avec ou sans atteinte de grosse articulation)	2
4-10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosse articulation)	3
> 10 articulations (dont au moins une petite articulation)	5
2. Statut sérologique	
FR et ACPA négatifs	0
FR ou ACPA faiblement positif ^c	2
FR ou ACPA fortement positif ^d	3
3. Syndrome inflammatoire biologique	
VS et CRP normales	0
VS ou CRP augmentée	1
4. Durée des symptômes	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

a. grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles

b. petites articulations : poignets, MCP, IPP, 2° à 5° MTP

c. faiblement positif : supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) du laboratoire mais inférieur à 3 fois la LSN

d. fortement positif : supérieur à 3 fois la LSN

I. A. 7. Principes du traitement

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a changé au cours des 20 dernières années. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde a permis l'évolution rapide des traitements avec l'avènement des biothérapies qui consistent en

l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles moléculaires évoquées précédemment comme acteurs dans le mécanisme physiopathologique de la PR. De plus, l'approche stratégique a évolué vers un contrôle serré (« tight control ») de l'activité de la maladie. Comme vu précédemment la clé de la prise en charge est la reconnaissance précoce de la maladie afin d'instituer une prise en charge rapide et «agressive» (52).

L'objectif actuel de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est de contrôler la maladie inflammatoire sous-jacente. Afin d'y parvenir plusieurs axes seront à prendre en charge : soulager la douleur, rétablir la qualité de vie des patients, préserver leur autonomie dans leurs activités de la vie quotidienne. A long terme la prise en charge comporte la prévention de la destruction articulaire et la prévention des comorbidités liées à la maladie et aux traitements, y compris les maladies cardiaques et l'ostéoporose (53).

La prise en charge initiale commence par l'évaluation clinique de la polyarthrite rhumatoïde par une évaluation clinico-biologique qualitative et quantitative de l'activité de la maladie. Les décisions thérapeutiques seront ensuite basées sur cette évaluation d'activité avec pour objectif la rémission clinique (54). L'évaluation comprend une mesure de l'activité par le score DAS-28 (Disease Activity Score) portant sur l'examen de 28 articulations (IPP, MCP, poignets, coudes, épaules et genoux), mais aussi une mesure du retentissement fonctionnel de la maladie avec le score HAQ (Health Assessment Questionnaire). Un autre score est actuellement utilisé dans les études de recherche clinique pour définir la rémission, le SDAI (Simplified Disease Activity Index)¹, ce score ne nécessite notamment pas l'utilisation d'une formule mathématique contrairement au DAS-28 (55). Le SDAI donne une définition plus stricte de la rémission que la DAS-28 comme cela a pu être démontré en utilisant l'échographie articulaire (56), de plus le SDAI est plus sensible à de faibles variations des critères que le DAS-28, répercutant donc mieux une minime modification des symptômes. Chez les patients n'ayant pas de variation de leur taux de CRP le score CDAI (Clinical Disease Activity Index) est une adaptation du score SDAI qui ne fait pas appel à la CRP.

¹ Calcul du score SDAI : somme algébrique du nombre d'articulations douloureuses (/28), du nombre d'articulations synovitiques (/28), de l'évaluation globale par le patient de l'activité de la PR (0 à 10), de l'évaluation globale par le médecin de l'activité de la PR (0 à 10) et du taux plasmatique de CRP (mg/l).

Les recommandations de 2010 de l'EULAR érigent comme premier objectif de la prise en charge du patient la rémission définie comme l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité (53) (Figure 5). Sur le plan des scores la rémission se définissait par un DAS-28 inférieur à 2,6, mais depuis peu les recommandations retiennent un SDAI inférieur à 3,3 (57). Si l'objectif de rémission n'est pas atteint il faut alors tendre vers lui en mettant le patient en « low disease activity » c'est-à-dire en PR peu évolutive définie par un SDAI inférieur à 11 ou un CDAI inférieur à 10 (53). La réponse thérapeutique se mesure elle par le score de réponse thérapeutique EULAR définissant une réponse bonne, modérée ou absente à un traitement (58) (Tableau 2).

Figure 5 : Objectifs de traitement selon les recommandations EULAR, extrait de (53).

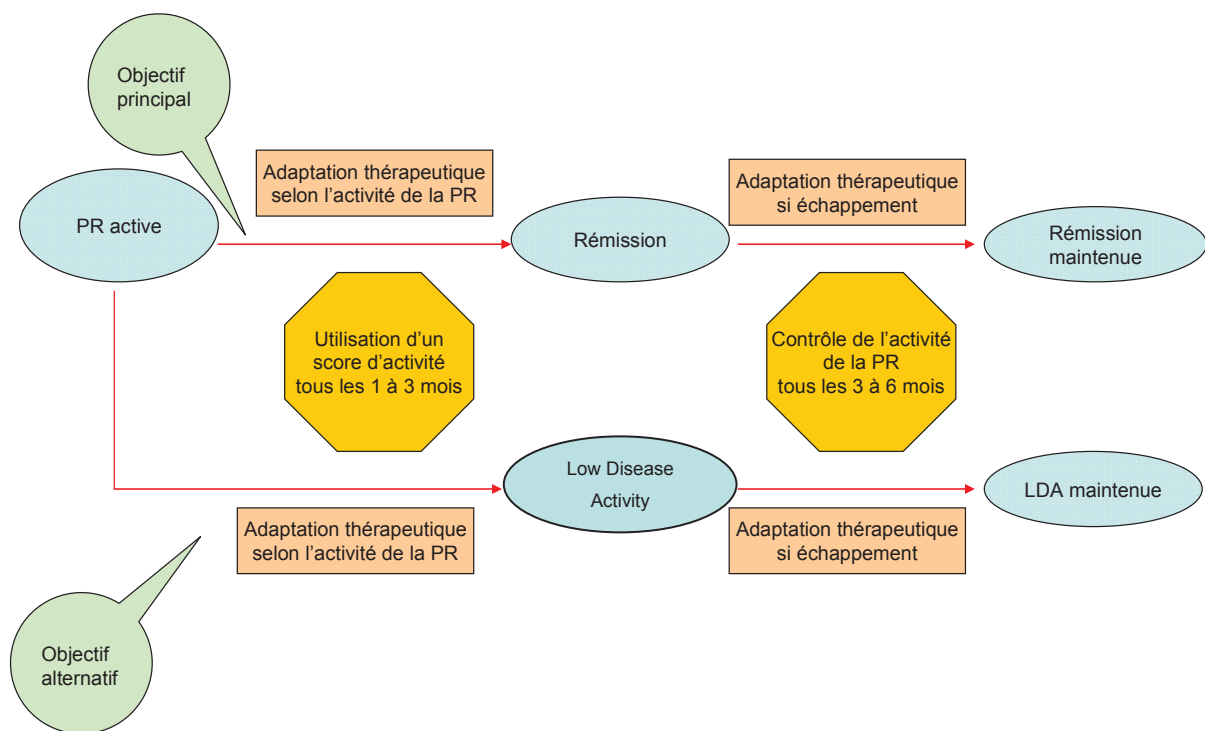


Tableau 2 : Réponse thérapeutique EULAR

Activité actuelle de la PR, (score DAS-28)	Diminution du score DAS 28 (par rapport au DAS pré-traitement)		
	> 1,2	> 0,6 et ≤ 1,2	≤ 0,6
Faible (DAS ≤ 3,2)	Bonne	Modérée	Nulle
Modérée (3,2 ≤ DAS ≤ 5,1)	Modérée		
Forte (DAS > 5,1)		Nulle	

Enfin les recommandations requièrent l'association aux traitements pharmacologiques la prise en charge non pharmacologique afin d'optimiser au mieux le traitement des patients. L'éducation des patients sur la physiopathologie de la maladie, sur les principes d'auto-gestion et des principes de la protection des articulations permettent d'améliorer les résultats thérapeutiques. L'ergothérapie, mais aussi des conseils de repos ou encore des thérapies cognitivo-comportementales permettent aux patients de mieux appréhender leur rhumatisme. Une équipe pluridisciplinaires est donc primordiale pour la bonne prise en charge des malades (52).

I. A. 8. Les options thérapeutiques

L'objet de ce travail n'étant pas le choix du traitement mais l'optimisation de l'utilisation au quotidien de l'un des traitements de la PR nous ne détaillerons que brièvement ici les différents traitements de la PR avant de se focaliser sur le rituximab. D'autre part cette section repose principalement sur les recommandations européennes (Annexe 1) et américaines concernant la prise en charge de la PR, les recommandations françaises ayant été suspendues (pour d'obscurs motifs) en septembre 2011 (59).

I. A. 1. c) Les traitements de fonds synthétiques

La première ligne de traitement actuellement recommandée est le méthotrexate (MTX) à dose supérieure ou égale à 15mg/semaine (maximum 25mg/semaine). Le méthotrexate est la pierre angulaire du traitement de la PR à la fois pour son efficacité en monothérapie mais aussi pour son action de potentialisation des effets des autres traitements dits « de biothérapie » (cf. I.C.3.b). En l'absence de contre-indication le méthotrexate est donc le traitement de première intention d'une PR naïve de traitement (60).

Malgré cette recommandation forte, le recours initial aux corticoïdes (et notamment en attente d'un diagnostic confirmatoire) peut être envisagé. Ceux-ci ont des propriétés anti-inflammatoires mais aussi comme le MTX une action de fond dans la PR, à ce titre il a été démontré que l'association de faibles doses (inférieure à 10mg/j) de glucocorticoïdes au MTX permet un contrôle plus rapide de la maladie. Cependant la toxicité à long terme des

glucocorticoïdes ne permet pas actuellement de les recommander au long cours c'est pourquoi il conviendra de se limiter à la dose minimale efficace et d'essayer, si la maladie est contrôlée, de les arrêter dès que possible et de maintenir la monothérapie par MTX (61, 62). Une fois que le traitement de fond a été lancé, il est essentiel de réévaluer afin d'ajuster les médicaments sur une base régulière (tous les 3 mois). Cette surveillance doit être basée sur la mesure de l'activité de la maladie, la surveillance biologique (liée au méthotrexate et à la surveillance du syndrome inflammatoire biologique) et une surveillance annuelle des lésions radiologiques. Des poussées inflammatoires répétées, une maladie active de façon persistante ou une progression des lésions radiologiques nécessitent d'envisager un changements de traitement (53).

Il existe d'autres alternatives thérapeutiques au méthotrexate, (léflunomide et sulfasalazine) ces traitements n'ont pas montré d'infériorité au méthotrexate. Néanmoins, en raison du nombre important de données d'efficacité et de sécurité disponibles pour le MTX, les deux autres traitements de fond ne peuvent être utilisés qu'en deuxième intention principalement en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX (61).

I. A. 1. d) Les biothérapies (anti-TNF α , abatacept, tocilizumab)

Le terme de « biothérapie » a été développé au début des années 2000, avec l'apparition des premiers anticorps monoclonaux qui ciblent des épitopes (solubles ou membranaires) impliqués dans diverses pathologies dont la PR. Ce terme tente de comprimer en un mot le fait que l'agent thérapeutique utilisé est une substance active issue de procédés biologiques ou biotechnologiques, à la différence des médicaments « classiques » obtenus par synthèse chimique. Ce terme n'a donc aucune connotation de classification pharmacologique, clinique ou biologique, il a été introduit plutôt sur un mode de communication.

Depuis une quinzaine d'années maintenant les biothérapies ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Ces agents biologiques ciblent les cytokines inflammatoires ou les cellules de l'inflammation comme les lymphocytes T ou B. Ainsi, on dispose aujourd'hui de plusieurs anti-TNF α , d'un anti-IL6, d'un anti-CTLA4 et enfin d'un anti-lymphocyte B CD20⁺.

Lors de la décision d'initiation d'une biothérapie, la première ligne de traitement est généralement un anti-TNF α , en association avec le MTX ou un autre traitement de fond (61). Les autorisations de mise sur le marché (AMM) ne permettent pas actuellement d'envisager le

tocilizumab, le rituximab ou l'abatacept en première ligne de biothérapie sauf en cas de contre-indication avérée aux 5 anti-TNF α .

Les anti-TNF α disponibles à ce jour sont l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab. Les contre-indications à ces produits sont les suivantes : infections évolutives ; infections chroniques ; antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée ; néoplasie ou hémopathie maligne de moins de 5ans ; insuffisance cardiaque congestive ; maladie démyélinisante ; hypersensibilité à la substance active ou l'un de ses excipients ; grossesse et allaitement.

Bien que certains soient utilisables en monothérapie, l'association du MTX aux anti-TNF α est recommandée, cette association a prouvée son efficacité supérieure à la monothérapie (61, 63). En cas d'impossibilité d'avoir recours au MTX, le léflunomide est une alternative validée (64).

En raison du profil d'effets indésirables des anti-TNF α , l'institution d'un traitement ne peut se faire qu'après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique codifié (disponible et régulièrement actualisé sur internet (<http://www.cri-net.com/>)) (65), dont les recommandations sont en cours de réactualisation par la HAS (Annexe 2). Ce bilan comporte outre la recherche de contre-indication(s) par l'interrogatoire et l'examen clinique, des examens complémentaires (hémogramme, dosage des protéines sériques, transaminases, sérologies hépatites B, C et VIH, anticorps anti-nucléaires), la réalisation d'une radiographie du thorax et la réalisation d'une IDR à la recherche d'une tuberculose latente. En cas de positivité un traitement prophylactique devra être institué (rifampicine+isoniazide pendant 3 mois ou isoniazide seul pendant 9 mois) (66).

Les anti-TNF α , administrés à la posologie optimale permettent d'obtenir une réponse en 2-4 semaines chez certains patients. Ils donnent généralement lieu à des améliorations importantes et visibles dans les différents paramètres d'activités de la maladie dans les 12-24 semaines (63).

L'efficacité du traitement doit donc être réévaluée à 3 mois puis à 6 mois par l'évolution clinique et la mesure de la réponse thérapeutique EULAR. En cas d'inefficacité du traitement il conviendra d'envisager une rotation de biothérapie. Environ 30 à 40% des patients chez qui un traitement par anti-TNF α est institué seront en échec de cette première ligne de traitement. Les options chez ces patients sont donc soit un nouvel anti-TNF α soit

l'une des 3 autres molécules disponible actuellement (tocilizumab, rituximab, abatacept). Les différentes études, principalement issues de registres en l'absence de véritables études face-face ne permettent pas à ce jour de préférer l'une ou l'autre des deux options. Il existe cependant quelques pistes afin de choisir la molécule la plus appropriée en fonction du patient, en tentant d'identifier les biomarqueurs prédictifs de bonne réponse afin d'optimiser le traitement de façon individuelle à chaque patient. Par exemple, la présence d'un facteur rhumatoïde et des ACPA pourrait guider le rhumatologue à choisir le rituximab plutôt qu'un autre anti-TNF α , alors que les patients sans auto-anticorps pourraient être mieux traités avec un deuxième anti-TNF α . En effet, les différents anti-TNF α n'ayant pas le même mécanisme d'action et présentant des profils pharmacocinétiques et d'affinité au TNF différents, un échec d'un premier anti-TNF α n'est pas nécessairement prédictif de l'échec d'un second (67). Enfin une récente étude de registre ayant inclus 1328 patients a permis d'observer une légère supériorité de l'option passage au rituximab par rapport à un changement vers un autre anti-TNF α (68).

D'autres « biothérapies » ne ciblant pas le TNF α mais d'autres mécanismes physiopathologiques de la PR ont été développées. L'abatacept et le tocilizumab ont montré chacun une bonne efficacité chez les patients en échec d'un ou plusieurs anti-TNF α ou même en première intention. Il n'y a pas à ce jour d'étude permettant de recommander plus l'une ou l'autre de ces deux molécules, pour un traitement de 2^{ème} intention, dont le mécanisme d'action diverge par sa cible thérapeutique. L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à un fragment Fc modifié d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) (69). L'abatacept module sélectivement un signal clé de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. Le mécanisme peut se résumer ainsi, l'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène: la reconnaissance d'un antigène spécifique par le TCR, récepteur du lymphocyte T, qui sera le 1^{er} signal, et un second signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, via le récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T qui sera ici le 2^{ème} signal nécessaire. L'abatacept inhibe sélectivement ce second signal de co-stimulation en se liant spécifiquement aux CD80 et CD86 du LT (70).

Le tocilizumab agit aussi sur l'inflammation de la PR dans la mesure où, en tant qu'anticorps antirécepteur de l'IL6, il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et

membranaires de l'IL-6 (sIL-6R et mIL-6R). Il inhibe ainsi la transmission du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par un grand nombre de types cellulaires notamment les lymphocytes T et B, les monocytes et les fibroblastes. L'IL-6 participe à différents processus physiologiques, tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'induction de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation et la stimulation de l'hématopoïèse (71).

Le bilan pré-thérapeutique pour ces deux molécules est sensiblement le même que pour les anti-TNF α , on s'attachera toutefois à rechercher plus particulièrement une infection au VIH dans le cas de l'abatacept et un antécédent de diverticulite dans le cas du tocilizumab.

I. A. 1. e) Le rituximab

Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique (murin-humain) ciblant le CD20 des LB, agit sur une troisième cible de la cascade inflammatoire de la PR. Comme exposé précédemment le CD20 est une molécule de surface exprimée par les LB du stade pré-B au stade LB mémoire (cf. I.B), les plasmocytes en revanche n'expriment pas le CD20. Le rituximab est un traitement du lymphome B depuis 1997, le premier essai contrôlé dans la PR date de 2004 (72). Le traitement s'organise par cycle qui consiste en deux perfusions d'1 gramme de rituximab administrées à 15 jours d'intervalle. Les résultats de l'étude de phase III ont montré qu'en association avec des glucocorticoïdes et du MTX, le rituximab présente une efficacité clinique et biologique à 24 semaines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de longue date et ayant eu une réponse inadéquate à 1 ou plusieurs anti-TNF α . Ces résultats ont également montré un profil d'innocuité du rituximab. En effet, à l'exception des réactions à la perfusion de courte durée et, dans une moindre mesure, du taux d'infections graves (5,2 pour 100 patients-années dans le groupe rituximab versus 3,7 pour 100 patients-années dans le groupe placebo), il n'y avait pas d'augmentation statistiquement significative des événements indésirables associé au rituximab (73).

○ Effets secondaires du rituximab

Une très récente revue des données issues des études comparant le rituximab au placebo de van Vollenhoven *et al.* (74) a permis d'évaluer les différents effets secondaires rapportés sous rituximab. Les taux d'évènements indésirables étaient les plus élevés au cours des 6 mois après le premier cycle de rituximab (en partie à cause des réactions liées à la

perfusion) et sont généralement restés stables par la suite, indépendamment du nombre de cycles ultérieurement reçus. L'évènement indésirable le plus souvent rapporté est celui de réaction à la perfusion, la majorité des cas survenant à la suite de la première perfusion du premier cycle de traitement. Sur 3194 patients seuls 17 patients ont présentés des réactions sévères à la perfusion à type de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, d'hypersensibilité médicamenteuse et d'œdème de Quincke. Les autres évènements indésirables graves rapportés sont exacerbation de PR, pneumonie, chute. Les abandons pour cause d'effets indésirables ont été peu fréquents, les raisons les plus fréquentes étant l'activité de la PR, les tumeurs, la réaction à la perfusion, les infections, les troubles respiratoires et les troubles cardiaques.

Les infections les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par le rituximab étaient les infections des voies respiratoires, rhinopharyngite, infections des voies urinaires, bronchite, sinusite, grippe et gastro-entérite, tandis que les infections sévères les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires, principalement la pneumonie. Il est à noter qu'il n'a pas été constaté d'augmentation de la fréquence des infections chez les patients présentant des taux bas d'IgG ou d'IgM au cours de leur suivi.

L'évènement cardiaque le plus souvent rapporté était l'infarctus du myocarde. Cependant, la grande majorité des patients chez qui cet évènement indésirable est survenu avait au moins un facteur de risque cardiovasculaire autre que la polyarthrite rhumatoïde(74).

Un dernier évènement grave rare rapporté est la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un seul cas de patient traité par rituximab dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde est rapporté (75).

○ *Facteurs pronostiques de bonne réponse*

Afin d'optimiser au mieux la prise en charge thérapeutique des patients atteint de PR il a été recherché les différents facteurs prédictifs de bonne réponse aux différents traitements, l'objectif étant de tendre vers une individualisation de la prise en charge tant au stade de l'initiation d'une « biothérapie » que dans son suivi et lors du passage à une deuxième ligne de traitement.

Concernant le rituximab plusieurs facteurs ont à ce jour été démontrés comme étant prédictifs d'une réponse ou non au traitement.

Un taux de LB mémoire CD27⁺ bas préalablement à l'institution du rituximab semble prédictif d'une réponse thérapeutique bonne à modérée (critères EULAR) (76) de même qu'un faible taux de plasmablastes CD19⁺ CD27⁺⁺ (77). A l'inverse un taux élevé de LB

CD27⁺ avant traitement semble prédictif d'une rechute rapide de la PR après rituximab (78). Toujours dans l'analyse du profil lymphocytaire B préalable au traitement, un taux élevé de LB préplasmatisés CD19⁺ CD27⁺⁺ CD38⁺⁺ semble prédictif d'une absence de réponse thérapeutique (79). Après analyse en cytométrie de flux ultra-sensible, une déplétion complète en LB à l'issue de la première perfusion d'1 gramme de rituximab est un facteur prédictif de réponse au traitement (79, 80).

Concernant les paramètres cliniques, il a été retrouvé qu'un DAS-28 initial élevé était en faveur d'une réponse thérapeutique (81), de même qu'un score HAQ bas (82). Le corollaire pour le score HAQ a été identifié sur l'étude du registre anglais des patients sous rituximab où il a été mis en évidence qu'un score HAQ élevé avant traitement était prédictif d'une absence de réponse, de même que le sexe féminin (81). L'association de méthotrexate ne semble pas intervenir dans l'obtention ou non d'une réponse thérapeutique (72, 81, 83). Pour les paramètres biologiques, la positivité du facteur rhumatoïde (82-85) ou la positivité des ACPA ont elles aussi été retrouvées comme étant des facteurs prédictifs de réponse bonne à modérée (84-87). Enfin un taux d'Ig G supérieur à la limite supérieure de la norme (> 12,7 g/l) semble aussi être prédictif de réponse au rituximab (85).

Concernant les traitements antérieurs, le nombre d'anti-TNF α reçu par le patient avant l'introduction du rituximab est un facteur prédictif de réponse, il semble que ce sont les patients ayant reçu un seul anti-TNF α qui obtiennent une réponse bonne ou modérée au rituximab (82, 84, 87).

○ *Modifications biologiques sous rituximab*

La réalisation d'un cycle de rituximab entraîne des modifications biologiques notables chez les patients, en commençant par l'effet attendu de déplétion des LB circulant.

Il a été observé une diminution des paramètres inflammatoires tels que VS et CRP (88-90), ces diminutions sont corrélées à l'efficacité du traitement. Les taux d'anticorps ont aussi été évalués et le taux de facteur rhumatoïde diminue de façon significative après rituximab (78, 89-93). Dans les études ayant comparé patients répondeurs et non répondeurs cette diminution du taux de facteur rhumatoïde est corrélée à la réponse au traitement. En effet la diminution n'est pas significative dans le groupe des patients non répondeurs (89). Le rituximab semble diminuer aussi le taux d'ACPA bien que la significativité de cette diminution soit variable d'une étude à une autre (78, 89, 91). Cette diminution semble être prédictive de la réponse au traitement, puisqu'elle est absente chez les patients non répondeurs (89). Les taux d'immunoglobulines semblent varier aussi après rituximab. En

revanche les études sont discordantes concernant les classes d'immunoglobulines concernées par cette variation et surtout concernant la significativité statistique de cette variation. A l'exception de l'étude de Rehnberg *et al.* où les concentrations d'immunoglobulines plasmatiques sont inchangées (93), les études s'accordent sur une diminution des concentrations d'immunoglobulines (78, 88-90), avec une diminution qui semble significative pour les Ig M (78, 89, 90) la variation du taux d'Ig G étant variable selon les études, soit taux stable (90) soit diminution significative restant dans les taux normaux (78), les Ig A restant stables (78). Malgré ces diminutions constatées, en relatif chez chaque patient, il faut toutefois noter, sauf quelques rares exceptions, que les concentrations moyennes en immunoglobulines sont restées dans les normes.

Concernant les taux périphériques de LB, deux observations semblent constantes :

1. le rituximab induit une déplétion des LB CD19⁺ et des sous populations lymphocytaires B (94).
2. il n'a pas été constaté de rechute clinique de la PR sans réapparition préalable de LB circulant (89, 90, 95). La rechute clinique pouvant se situer de 1 à 23 mois après la repopulation lymphocytaire B (78).

La cinétique de réapparition des sous-populations de LB montre la réémergence de LB naïf CD19⁺ CD38⁺⁺ (78, 90, 95), tandis que les lymphocytes mémoires CD19⁺ CD27⁺ réapparaissent dans un second temps (90). Ces observations sont cohérentes avec ce qui a pu être observé lorsque le rituximab est utilisé dans le lymphome non-Hodgkinien, où les premiers LB à apparaître sont de type immature transitionnels CD38⁺⁺CD24⁺⁺ (96). La rapidité de la rechute clinique de la PR après réapparition des lymphocytes B a été analysée, les patients qui rechutent le plus rapidement avaient une proportion de LB mémoires CD19⁺ CD27⁺ dans les LB réémergents plus importante comparés aux patients rechutant plus à distance de la repopulation lymphocytaire (95). Les patients rechutant rapidement semblent aussi avoir un taux initial de LB mémoires CD19⁺ CD27⁺ (en valeur absolue) plus important que chez les patients rechutant plus tardivement après réémergence des LB (78). Le suivi lymphocytaire au niveau de la moelle osseuse en revanche montrent les limites du rituximab sur la population lymphocytaire médullaire, en effet, après rituximab, il n'est pas observé de déplétion complète en LB médullaire mais seulement une diminution (92, 93) ; les LB résistants au traitement retrouvés dans la moelle sont les LB mémoires CD19⁺ CD27⁺ et les LB immatures transitionnels CD38⁺⁺ (93).

I. D. Bases scientifiques et justifications de ce travail

Actuellement le schéma d'utilisation du rituximab impose soit (i) le retour d'une activité clinique de la PR avant retraitement, ce qui contribue à aggraver l'atteinte structurale des patients subissant de nombreux « à coups » inflammatoires entre 2 cures, soit (ii) de traiter les patients systématiquement à intervalles réguliers (tous les semestres par exemple) mais en les exposant potentiellement à un sur-traitement et à un risque accru d'effets indésirables. Même si plusieurs facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement par rituximab ont été identifiés, le délai de rechute pour chaque patient est toujours spécifique à celui-ci et reste donc difficile à estimer préalablement au traitement. Compte tenu de la cible moléculaire du rituximab qui vise spécifiquement les LB, via leur CD20 exprimé à leur surface, et compte tenu des premières données de la littérature sur la cinétique de déplétion et de réémergence des populations lymphocytaires B après administration de rituximab, il est pertinent de vérifier l'intérêt d'un typage lymphocytaire B pour prédire la rechute clinique des patients afin d'initier un « retraitement » de façon aussi précoce que possible et ainsi de rester dans un « contrôle serré » de la maladie. Dans ce contexte de recherche de marqueurs prédictifs de rechute, nous allons suivre en parallèle l'évolution clinique de la maladie et l'évolution des populations de LB à intervalles réguliers chez des patients atteints de PR et traité par rituximab.

I. E. Objectifs

L'objectif primaire de ce travail est de déterminer si le typage lymphocytaire permet de prédire la rechute clinique de la PR des patients traités par rituximab afin de donner un outil au clinicien dans le suivi de son patient après le traitement. Les objectifs secondaires sont d'identifier des facteurs pronostiques de bonne réponse au rituximab et d'analyser les variations biologiques (autres que les modifications de comptages en LB) induites par le traitement et au cours de celui-ci.

II. Patients et Méthodes

I. F. Patients

Étude monocentrique observationnelle prospective de mars 2010 à janvier 2013. Tous les patients du service de rhumatologie du CHU de Rouen, présentant une PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010, et recevant du rituximab ont été inclus. Les patients ont bénéficié du protocole standard de rituximab soit deux perfusions d'1 gramme à 15 jours d'intervalle.

Après les deux perfusions de rituximab (schéma posologique standard), ils ont été suivis cliniquement et biologiquement tous les deux mois ; ce suivi comportait un examen clinique avec calcul du DAS-28 (VS) et un suivi biologique avec les paramètres inflammatoires (VS et CRP), le suivi des taux d'anticorps [facteur rhumatoïde (en méthode semi-quantitative Latex et Waaler-Rose) et ACPA], le dosage pondéral des immunoglobulines et un typage lymphocytaire des populations de LB ($CD19^+$; $CD19^+CD27^+$; $CD19^+CD38^{++}CD24^{++}$). Les événements indésirables rapportés par les patients ont été colligés.

Les patients ont été revus par le même rhumatologue au cours du suivi, les praticiens étant en insu des résultats du typage lymphocytaire. La décision de retraiter a donc été prise par le clinicien sur la seule base des données cliniques et biologiques. La rechute a été définie comme un DAS-28 supérieur à 3,2 et/ou une modification de la réponse thérapeutique EULAR (passage de bonne réponse à réponse modérée ou nulle ; ou de réponse modérée à réponse nulle).

I. G. Typage lymphocytaire

Le typage lymphocytaire a été réalisé par cytométrie de flux sur 100 µl de sang périphérique. Les cellules ont été incubées avec des anticorps monoclonaux CD19, CD24,

CD27, CD38 (Beckman Coulter). Les cellules marquées ont été analysées par un cytomètre type Epic XL (Beckman Coulter) avec les logiciels System II et Expo 32.

Le taux normal de LB CD19⁺ selon les normes du laboratoire d'immunologie est compris entre 0,1 et 0,4 x 10⁹ cellules/L.

Pour les sous-populations LB CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ et LB CD19⁺ CD27⁺, il a été rendu un taux de 0 lorsque le nombre total de LB CD19⁺ analysé était inférieur à 100 éléments. En effet, la caractérisation et quantification de ces sous-populations en dessous de 100 éléments analysés n'est pas fiable.

I. H. Analyses statistiques

L'analyse statistique des résultats a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS V10.0.

Une analyse descriptive de toutes les variables a été réalisée, les variables ont été décrites par leurs effectifs et fréquences pour chacune des modalités observées.

Les tests utilisés ont été le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés, et le test du chi² de Pearson pour comparer deux variables qualitatives entre elles (dans les analyses où l'effectif observé est ≤ 5 , il a été utilisé un test non paramétrique : test exact de Fisher). L'ensemble des tests a été réalisé en considérant des hypothèses bilatérales.

Les facteurs pronostiques de réponse ou de rechute pour chaque patient ont été recherchés par régression logistique. La régression logistique permet d'étudier la relation entre une variable dépendante qualitative à 2 classes et des variables explicatives quantitatives ou qualitatives. Les variables pertinentes, considérées comme pouvant être des déterminants de la variabilité de la réponse thérapeutique ont été testées au cours d'une analyse univariée puis multivariée permettant ainsi d'identifier des facteurs de risque indépendants. Les résultats ont été présentés sous forme de risque relatif (RR) ajusté avec intervalles de confiance à 95%.

III. Résultats

I. I. Caractéristiques de la population

Cette étude de cohorte a permis d'inclure 39 patients, 29 femmes et 10 hommes. Tous les patients ont une PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010. Les patients sont âgés de 26,5 à 78 ans (âge moyen 57 ans). Au début de l'étude 17 des patients étaient naïfs de rituximab (43,6%) et 22 (56,4%) avaient reçu un ou plusieurs cycles de rituximab préalables. Concernant les biothérapies préalablement reçues par les patients, 25 avaient déjà reçu un ou plusieurs anti-TNF α (64,1%) (13 patients 1 seul anti-TNF α , 8 patients 2 anti-TNF α et 4 patients 3 anti-TNF α), 10 de l'abatacept (25,6%), 5 de l'anakinra (12,8%) et 1 du tocilizumab (2,6%). A noter que 5 patients ont eu du rituximab en première intention, 3 en raison de contre-indication aux anti-TNF α et 2 en raison de pathologies auto-immunes associée à la PR (lupus et syndrome des anti-phospholipide dans 1 cas, hépatite auto-immune et cholangéite sclérosante dans l'autre cas).

Sur les 39 patients, 19 avait du méthotrexate en traitement de fond (48,7%), 7 du léflunomide et 22 avaient un traitement par corticoïdes (56,5%).

L'étude des auto-anticorps retrouvait une positivité du facteur rhumatoïde chez 25 patients (64,1%) et 29 patients présentaient des ACPA positifs (74,4%) ; 22 patients avaient un facteur rhumatoïde et des ACPA positifs alors que 7 patients n'avaient aucun auto-anticorps. (Tableau 3)

La durée de l'étude a permis que pour 7 patients un 2ème cycle de rituximab ait été prescrit, permettant d'analyser un total de 46 cycles de traitement. Le DAS-28 initial moyen était de 5,44 [3,69 – 7,38]. Avant traitement un taux d'Ig G supérieur à 12,7 g/l a été noté dans 16 cas (43,6%).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population

	N = 39	%
Patients F/H	29/10	75/25
Age	57 ans [26,5 – 78]	
Facteur rhumatoïde positif	25	64,1
ACPA positif	29	74,4
• FR+ / ACPA+	22	56,4
• FR- / ACPA-	7	17,9
Biothérapie(s) préalable		
• 1 anti-TNF	13	33,3
• 2 anti-TNF	8	20,5
• 3 anti-TNF	4	10,3
• Abatacept	10	25,6
• Anakinra	5	12,8
• Tocilizumab	1	2,6
• Aucune	5	12,8
Cycles préalables de RTX		
• 0	17	43,6
• 1	9	23,1
• 2	6	15,4
• 3	5	12,8
• 4	1	2,6
• 6	1	2,6
DMARD		
• 0	12	30,8
• Méthotrexate	19	48,7
• Léflunomide	7	17,9
• Acadione	1	2,6
Corticothérapie associée initiale		
• 0	17	43,6
• 1 – 5 mg	9	23,1
• 6 – 10 mg	10	25,6
• > 10 mg	3	7,7

F : femme, H : homme, FR : facteur rhumatoïde, RTX : rituximab, DMARD : disease modifying anti-rheumatic drugs (traitement de fond synthétique)

I. J. Déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab

Avant traitement le nombre moyen de LB CD19⁺ chez les patients était de $0,145 \times 10^9$ cellules/L (moyenne à J0 des 46 cycles) avec un nombre moyen de LB mémoire CD19⁺

CD27⁺ de 0,0195x10⁹ cellules/L et un nombre moyen de LB transitionnel CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ de 0,0269x10⁹ cellules/L.

A deux mois de la première perfusion de chaque cycle on note une déplétion significative des LB CD19⁺ avec une concentration moyenne circulante de 0,0002x10⁹ cellules/L, et pour 26 des 46 cycles on observe une déplétion complète (*i.e.* les LB sont inférieurs à la limite de comptage) Pour les LB CD19⁺ CD27⁺ et les LB CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ il a été observé une déplétion complète pour tous les cycles analysés. (Tableau 4)

Tableau 4 : Evolution du taux périphérique de lymphocyte B CD19⁺ et sous populations avant et à 2 mois du rituximab

Nombre de cellules (x10 ⁹ cellules/L)	Avant rituximab	A 2 mois de traitement	t de Student p
CD19 ⁺	0,145	0,0002	0,006
CD19 ⁺ CD27 ⁺	0,0195	0*	< 0,001
CD19 ⁺ CD38 ⁺⁺ CD24 ⁺⁺	0,0269	0*	< 0,001

* Pour les sous-populations LB CD19+CD38++CD24++ et LB CD19+CD27+, il a été rendu un taux de 0 si le nombre total de LB CD19+ analysés était inférieur à 100 éléments, la caractérisation de ces sous-populations en dessous de 100 éléments analysés n'étant pas fiable.

I. K. Evolution de la déplétion lymphocytaire B

Lors de la rechute clinique tous les patients sauf une présentaient une ré-ascension lymphocytaire B. Afin de déterminer si la ré-ascension des LB était un facteur prédictif de rechute clinique nous avons analysé les typages lymphocytaires précédant la rechute clinique.

La ré-ascension des CD19⁺ précède toujours la reprise clinique de la maladie et il a été calculé que le risque relatif de rechute clinique à 4 mois de la ré-ascension est de 12,3 [1,25 - 121,3] (p = 0,01). En revanche, compte tenu du seuil de détection de la méthode, la ré-ascension des B mémoire CD19⁺ CD27⁺ ou des B transitionnel CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ n'a pas pu être observée et n'a donc pas permis de retrouver un risque relatif de rechute à 4 mois statistiquement significatif.

En revanche la ré-ascension des CD19⁺ CD27⁺ indique un risque relatif de rechute à 2 mois, de 9 [1,07 – 82,5] (p = 0,05) de même pour les CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ : RR 9 [1,07 – 82,5] (p = 0,05) (Tableau 5).

Tableau 5 : Risque relatif de rechute clinique lors de la détection de lymphocytes B.

	4 mois avant rechute RR (IC 95%)	2 mois avant rechute RR (IC 95%)
CD19 ⁺	12,30 [1,25 – 121,3] p= 0,01	19,2 [1,69 – 213,98] p = 0,003
CD27 ⁺	2,64 [0,33 – 21,08] p = 0,35	9,0 [1,07 – 82,5] p = 0,05
CD38 ⁺⁺ CD24 ⁺⁺	2,33 [0,29 – 18,55] p = 0,41	9,0 [1,07 – 82,5] p = 0,05

I. L. Suivi de la réponse clinique et facteurs pronostiques de bonne réponse

La durée moyenne d'un cycle de traitement était de 13 mois (6 à 26 mois), à la fin de l'étude seuls quatre patients n'avaient pas rechuté, sur ces 4 patients deux étaient toujours en déplétion complète de lymphocytes B.

Au cours du suivi un seul évènement indésirable grave a été rapporté, une fracture de rate chez une patiente, après déclaration à la pharmacovigilance et analyse du cas l'imputabilité du rituximab n'a pu être formellement retenue.

En observation directe, à 6 mois sur les 46 cycles analysés une réponse modérée à bonne était obtenue dans 44 cycles (96%) dont 22 bonnes réponses thérapeutiques EULAR (48%) et 22 réponses modérées (48%), 2 patients n'ont pas eu de réponse thérapeutique (4%). Les 2 patients n'ayant pas eu de réponse thérapeutique avaient pour l'un un facteur rhumatoïde positif et pour l'autre des ACPA positifs.

Au plan statistique, nous avons recherché si les différents facteurs pronostiques de bonne réponse étaient retrouvés pour notre population. En analyse multivariée il ressort qu'un DAS-28 bas est un facteur pronostique de bonne réponse thérapeutique au rituximab (Tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs pronostiques de bonne réponse thérapeutique au rituximab

	BR* (N = 22)	RTM ou ART** (N = 24)	RR [IC 95%]	p
DAS-28	5,13 (+/- 0,75)	5,73 (+/- 0,98)	0,35 [0,16 – 0,81]	0,013
FR positif	17 (77,3%)	13,0 (54%)	4,56 [0,88 – 23,73]	0,072
ACPA positifs	17 (77,3%)	16,0 (66,7%)	1,26 [0,24 – 6,49]	0,784
Ig G > 12,7g/l	7 (31,8%)	9,0 (37,5%)	0,59 [0,13 – 2,65]	0,491
DMARD*** associé	15 (68,2 %)	16,0 (66,7 %)	1,91 [0,39 – 9,37]	0,424

*BR : bonne réponse thérapeutique EULAR, **RTM : réponse thérapeutique modérée, ART : absence de réponse thérapeutique, ***DMARD : disease modifying anti-rheumatic drugs (traitement de fond synthétique) méthotrexate ou léflunomide.

I. M. Evolution des paramètres biologiques sous rituximab

Les taux d'ACPA et d'immunoglobulines A, G et M ont été évalués avant rituximab et à 6 mois du traitement.

On observe une diminution statistiquement significative des taux d'IgG, d'IgM et d'IgA en revanche, la diminution du taux d'ACPA observée n'est pas significative (Tableau 7). Durant les 6 mois de suivi de ces paramètres biologiques, il conviendra de noter qu'une diminution du taux d'IgG en dessous de la limite inférieure de la normale (6,6g/l) a été retrouvée pour 5 cycles de traitement, une diminution des IgA en dessous de la limite inférieure de la normale (0,75g/l) dans 3 cycles, et une diminution des IgM inférieure à la limite inférieure de la normale (0,5 g/l) dans 10 cycles.

Tableau 7 : Evolution des paramètres biologiques sous rituximab

	Avant rituximab	A 6mois de traitement	p
ACPA (UA/ml)	143,59 (+/- 21,98)	135,79 (+/- 22,69)	0,147
Ig G (g/l)	11,693 (+/- 0,69)	10,75 (+/- 0,56)	0,002
Ig A (g/l)	2,596 (+/- 0,22)	2,385 (+/- 0,2)	0,001
Ig M (g/l)	1,202 (+/- 0,14)	0,948 (+/- 0,13)	< 0,001

IV. Discussion

Les résultats de cette étude montrent que le suivi de la déplétion lymphocytaire B est un outil prédictif de la rechute clinique de la PR des patients traités par rituximab. Le risque relatif de rechute dans les 4 mois après détection de la réapparition des LB CD19⁺ est de 12,3. L'analyse des sous-populations semble moins pertinente, probablement en raison du seuil limite de comptage des CD19⁺ nécessaire à pouvoir analyser dans un second temps les sous-populations lymphocytaires pertinentes : LB mémoires CD27⁺ et LB transitionnels CD38⁺⁺ CD24⁺⁺. En effet ces 2 sous-populations peuvent être validement analysées que si le nombre de LB CD19⁺ détecté est supérieur à 100.

De plus dans notre étude les deux types de sous-populations B (mémoires CD27⁺ et B transitionnels CD38⁺⁺ CD24⁺⁺) réémergent de façon simultanée 2 mois avant la rechute clinique (les LB CD19⁺ ayant réapparu 2 mois avant encore), tandis que l'analyse de la littérature est plutôt en faveur d'une réémergence initiale des B transitionnels puis des B mémoires (41, 90, 96).

Cependant on peut s'interroger sur la pertinence et l'intérêt d'une analyse aussi poussée en sous-populations B alors même que la seule analyse globale de la ré-ascension des LB CD19⁺ permet de prédire avec 2 mois d'avance par rapport à la réémergence des sous-populations, un risque relatif de rechute très significatif. De plus ces analyses de sous-populations sont plus coûteuses.

Dans cette cohorte seule une patiente a rechuté au plan clinique sans ré-ascension préalable des LB, contrairement à toutes les descriptions de la littérature où il a toujours été constaté une réapparition de LB préalable à la rechute clinique (89, 90, 95). Après réévaluation de ce cas le DAS-28 évalué lors de la consultation où cette patiente a été déclarée en rechute était probablement surévalué en raison de « douleurs mixtes » décrites par la patiente ; douleurs d'origine plus probablement arthrosique qu'inflammatoire de sa PR qui ont pourtant fait conclure cliniquement à une reprise de la maladie.

N'ayant eu dans notre cohorte de 39 patients que 2 patients non répondeurs, nous n'avons pas pu analyser de façon statistiquement robuste les facteurs prédictifs de réponse et de l'intensité de celle-ci (bonne, modérée ou absente). Nous avons donc procédé au regroupement des patients en 2 séries de patients non répondeurs et répondeurs modérés d'une part et patients bons répondeurs d'autre part. Nous avons alors recherché au plan statistique des corrélations pour établir des facteurs pronostiques de bonne réponse thérapeutique. La littérature sur le sujet des facteurs pronostiques de réponse thérapeutique au rituximab est des plus discordante (97) avec plusieurs études qui s'opposent. De plus peu d'études se sont concentrées sur les facteurs pronostiques de bonne réponse, comme dans notre cohorte, travaillant généralement sur les facteurs pronostiques de réponse bonne à modérée.

Notre cohorte, de faible effectif, n'a permis de retrouver que le DAS-28 comme corrélé positivement et de façon statistiquement significative avec une bonne réponse thérapeutique. Ainsi, dans notre cohorte, un DAS-28 initialement bas est un facteur pronostique de bonne réponse thérapeutique. Sur ce paramètre les résultats dans la littérature sont discordants. D'une part Soliman *et al.* (81) dans une analyse en sous-groupe décrit qu'un DAS-28 initialement élevé est prédictif d'une meilleure réponse thérapeutique chez les patients en échec d'anti-TNF, ainsi que Solau-Gervais *et al.*, dans une analyse multivariée qui montrent qu'un DAS-28 initialement élevé est prédictif de bonne réponse thérapeutique EULAR (83). D'autre part la méta-analyse de Chatzidionysiou *et al.* (87) regroupe les résultats de 10 registres européens d'où il ressort qu'un DAS-28 initialement bas est prédictif de bonne réponse thérapeutique comme dans notre cohorte.

Concernant le facteur rhumatoïde, là encore les différentes publications sont discordantes. Une méta-analyse récente de Isaacs *et al.* (98) retrouve une meilleure amélioration du DAS-28 chez les patients ayant un facteur rhumatoïde positif, de même plusieurs études retrouvent cette positivité comme facteur de réponse thérapeutique bonne à modérée en analyse multivariée (82, 84, 85, 99). En revanche d'autres études n'ont pas retrouvé cette positivité comme facteur prédictif de réponse (81, 86).

Seules deux études ont pris exclusivement les patients ayant eu une bonne réponse thérapeutique pour rechercher les facteurs pronostiques de réponse et leurs résultats sont aussi discordants. D'une part pour Chatzidionysiou *et al.* (87), dans une méta-analyse portant sur 2019 patients, le facteur rhumatoïde positif ne ressort pas comme facteur prédictif de bonne réponse, comme dans notre cohorte, et d'autre part pour Solau-Gervais *et al.* (83), sur un

effectif plus restreint que dans la méta-analyse (95 patients), la positivité du FR est prédictive de bonne réponse thérapeutique EULAR.

En ce qui concerne la positivité des ACPA, ce paramètre biologique dans notre cohorte ne semble pas être prédictif de bonne réponse au rituximab (intervalle de confiance non significatif). Cette observation, sur un effectif certes limité, est cependant confortée par l'étude de Quartuccio *et al.* qui montre, sur un effectif plus large mais une population tout venant comme dans notre cohorte, après analyses multivariées que la positivité des ACPA n'est pas statistiquement prédictive de réponse thérapeutique (82) de même que l'étude de Solau-Gervais *et al.* (qui s'est intéressée à la seule « bonne réponse » – cf. supra) pour laquelle la positivité des ACPA ne ressort pas (83). D'autres études en revanche ont retrouvé la positivité des ACPA comme facteur prédictif d'une réponse thérapeutique EULAR bonne à modérée (84-86) et une seule étude retrouve la positivité des ACPA comme étant prédictive de bonne réponse EULAR (87).

Concernant l'association d'un DMARD il ne ressort pas dans notre étude que celle-ci soit un facteur prédictif de réponse thérapeutique comme ce qui a été plusieurs fois décrit dans la littérature (72, 81, 83) ce qui conforterait l'hypothèse, non encore formellement établie, que le rituximab pourrait être utilisé en monothérapie.

Enfin concernant le taux initial d'Ig G, une seule étude (85) retrouve un taux élevé comme étant prédictif de réponse thérapeutique bonne à modérée. Notre cohorte, pour sa part, n'a pas permis de retrouver ce paramètre comme facteur pronostique, en accord avec l'étude de Couderc *et al.* (86).

Enfin l'analyse des variations biologiques à 6 mois du traitement par rituximab dans notre cohorte, retrouve une diminution non significative du taux d'ACPA. Sur ce sujet, la littérature n'est pas tranchée, puisque certaines équipes retrouvent une diminution significative (78, 89), tandis que, comme pour notre cohorte, d'autres retrouvent une diminution non significative (91). La diminution significative des taux d'Ig M est conforme aux résultats précédent de la littérature (78, 89, 90). Pour les Ig G notre étude retrouve une diminution significative comme dans l'étude de Roll *et al.* en 2008 (78). En revanche dans cette même étude les taux d'Ig A semblaient rester stables (78) or dans notre cohorte il est observé une diminution significative du taux d'Ig A.

La force de cette étude est tout d'abord son approche prospective et observationnelle qui a permis un suivi clinique, biologique et des populations lymphocytaires sur le long terme pour des patients traités par rituximab en conditions de « vraie vie » (avec les antécédents thérapeutiques différents notamment et une typologie de PR variée). Malgré cette diversité clinique, notre analyse a permis d'identifier le paramètre "réémergence en LB CD19⁺" comme un marqueur de la reprise de la maladie, au moins 4 mois avant que la clinique ne permette de détecter et confirmer la rechute. Cette étude permet donc de mettre en lumière l'intérêt que pourrait avoir en pratique quotidienne le suivi de la déplétion lymphocytaire B afin de donner au clinicien un marqueur biologique pertinent et prédictif dans le suivi des patients sous rituximab et une aide à la décision de retraitement précoce pour permettre un « contrôle serré » de la PR.

La faiblesse de l'étude réside surtout dans le faible effectif qui ne permet pas de confirmer certains des paramètres déjà décrits dans la littérature comme prédictif de réponse thérapeutique bien que ceux-ci soient majoritairement évalués sur une réponse bonne à modérée alors que nous avons dû nous résoudre à ne travailler que sur les bonnes réponses. De plus l'espacement de 2 mois entre chaque visite et pour le suivi des LB n'a probablement pas permis de faire ressortir de façon plus fine la cinétique exacte de réapparition des différentes sous populations lymphocytaire, en particulier les LB mémoires CD27⁺ et les LB transitionnels CD38⁺⁺ CD24⁺⁺ qui dans cette étude réémergent avec 2 mois de retard par rapport aux LB CD19⁺, et de façon synchrone pour les 2 sous populations contrairement aux différentes études publiées.

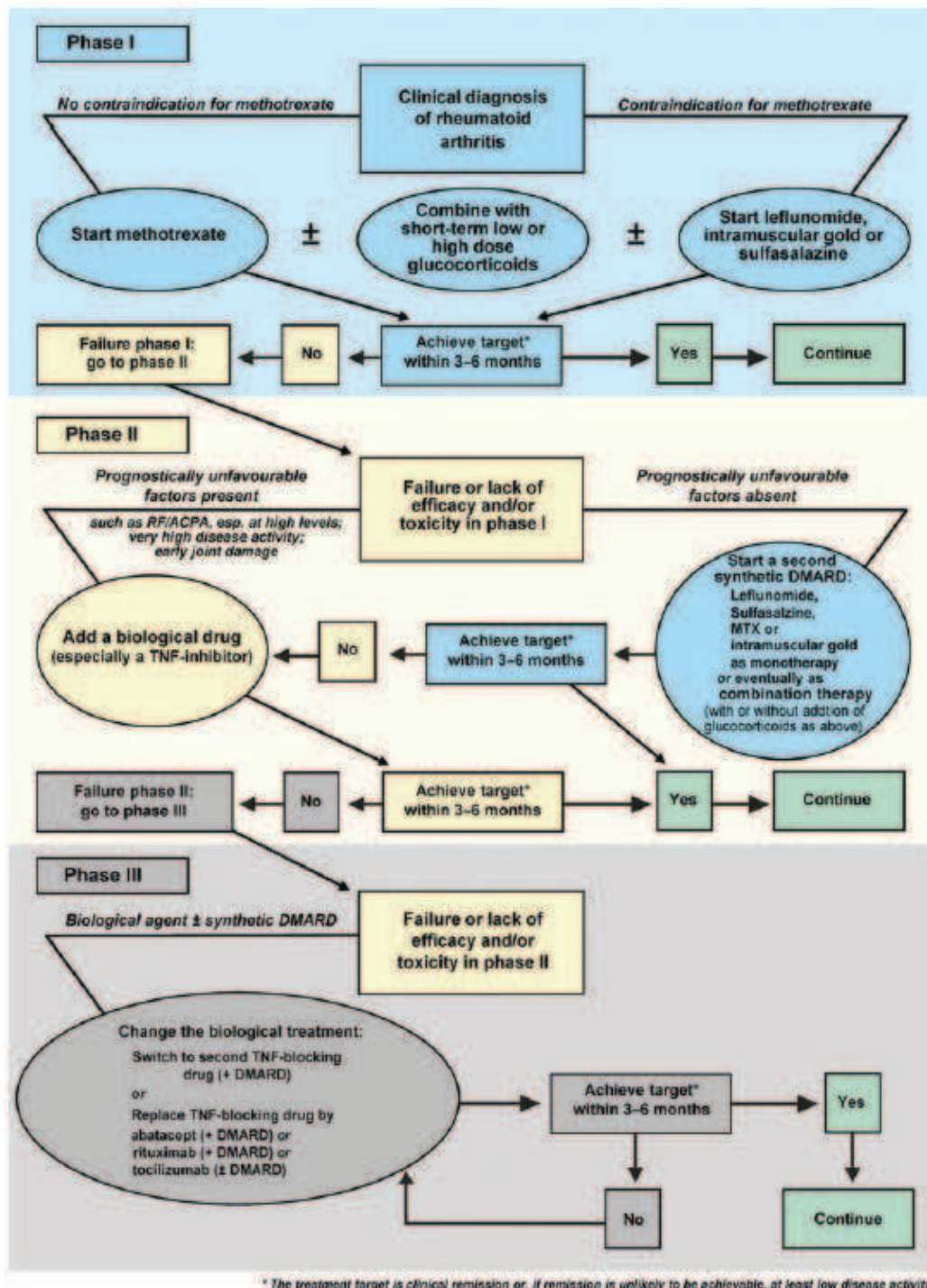
Conclusion

La réalisation d'un typage lymphocytaire B afin de suivre la déplétion en LB après traitement par rituximab permet de prédire que la rechute clinique des patients interviendra dans les 4 mois après la ré-ascension des lymphocytes B CD19⁺. Ceci donne au clinicien une méthode de suivi des ses patients sous rituximab afin d'anticiper la rechute clinique et donc d'envisager un retraitement au plus proche de la rechute permettant ainsi un contrôle serré de la maladie.


Cette étude exploratoire appelle maintenant une étude sur un effectif plus large, et ciblant la population LB CD19⁺ à corrélér avec l'évolution clinique et les décisions thérapeutiques. Une fois ce marqueur prédictif corrélé et validé, il conviendra de procéder à une évaluation de l'intérêt thérapeutique sur le court et le long terme d'une décision de retraitement anticipé *vs* la stratégie actuelle qui recommande de ne procéder au retraitement qu'après reprise clinique de la maladie et en toute occurrence au moins 6 mois après la précédente administration de rituximab.

Annexes

Annexe 1 : Algorithme de traitement selon les recommandations EULAR 2010, extrait de (61)



Annexe 2 : Bilan pré-thérapeutique pour les anti-TNF α



Bilan pré-thérapeutique

Evidence Based Medicine
Recommandations officielles
Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à rechercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi aux traitements anti-TNF α . Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- ☐ Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- ☐ Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- ☐ Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- ☐ Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- ☐ Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO), oesophagite)
- ☐ Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- ☐ Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- ☐ Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- ☐ Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- ☐ Grossesse, désir de grossesse

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- ☐ Fièvre
- ☐ Infection
- ☐ Adénopathies
- ☐ Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie
- ☐ Signes d'insuffisance cardiaque décompensée
- ☐ Signes d'auto-immunité
- ☐ Signes d'affection démyélinisante
- ☐ Signes broncho-pulmonaires

Les vaccinations

- ☐ On proposera une mise à jour des vaccinations
- ☐ On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

Les examens complémentaires à demander en première intention

- ☐ Hémogramme
- ☐ Électrophorèse des protéines sériques
- ☐ Transaminases
- ☐ Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- ☐ Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- ☐ Radiographie de thorax
- ☐ Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest®) ou QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®

Sur les examens complémentaires, vérifier l'absence de :

- ☐ Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme
- ☐ Gammapathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie
- ☐ Cytolyse hépatique
- ☐ Infection virale chronique active
- ☐ Anomalies de la radiographie de thorax
- ☐ Vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est < 5 mm ou la négativité du test QuantiFERON® ou T-SPOT.TB®.

Extrait de <http://www.cri-net.com/>

Bibliographie

1. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-7.
2. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370:1861-74.
3. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet.* 2010;42:508-14.
4. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics.* 2011;63:459-66.
5. Goëb V, Dieude P, Vittecoq O, Mejjad O, Menard JF, Thomas M, et al. Association between the TNFR2 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R1056-62.
6. Goëb V, Dieude P, Daveau R, Thomas-L'otellier M, Jouen F, Hau F, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR2 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1208-12.
7. Plenge RM. Rheumatoid arthritis genetics: 2009 update. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:351-6.
8. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:49-54.
9. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:70-81.
10. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006;119:503 e1-9.
11. Scott IC, Steer S, Lewis CM, Cope AP. Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:447-68.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 5:v3-11.
13. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatologie Orthopédie.* 2004;1:218-30.
14. Gierut A, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:271-96.
15. Goronzy JJ, Weyand CM. Thymic function and peripheral T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis. *Trends Immunol.* 2001;22:251-5.
16. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19.
17. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:233-40.

18. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201:1659-67.
19. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7:137-42.
20. Goëb V, Walsh CA, Reece RJ, Emery P, Ponchel F. Potential role of arthroscopy in the management of inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:429-35.
21. Kim HJ, Berek C. B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000;2:126-31.
22. Goëb V, Thomas-L'Otellier M, Daveau R, Charlionet R, Fardellone P, Le Loet X, et al. Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R38.
23. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5 Suppl 4:S1-6.
24. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A. Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *J Immunol*. 2004;172:3422-7.
25. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-42.
26. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2011;2011:765624.
27. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 Suppl 2:ii3-10.
28. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol*. 2010;184:6396-406.
29. Akil M, Amos RS. ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis. *BMJ*. 1995;310:587-90.
30. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:235.
31. Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109:3839-48.
32. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275:768-75.
33. Trouvin AP, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging*. 2010;5:345-54.
34. David JP, Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:135-44.
35. Lee SE, Chung WJ, Kwak HB, Chung CH, Kwack KB, Lee ZH, et al. Tumor necrosis factor-alpha supports the survival of osteoclasts through the activation of Akt and ERK. *J Biol Chem*. 2001;276:49343-9.
36. Melchers F, ten Boekel E, Seidl T, Kong XC, Yamagami T, Onishi K, et al. Repertoire selection by pre-B-cell receptors and B-cell receptors, and genetic control of B-cell development from immature to mature B cells. *Immunol Rev*. 2000;175:33-46.
37. LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008;112:1570-80.
38. Goëb V, Aegerter P, Parmar R, Fardellone P, Vittecoq O, Conaghan PG, et al. Progression to rheumatoid arthritis in early inflammatory arthritis is associated with low IL-7 serum levels. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct 19.
39. Hentges F. B lymphocyte ontogeny and immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol*. 1994;97 Suppl 1:3-9.

40. Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):S364-9; quiz S412.
41. Marie-Cardine A, Divay F, Dutot I, Green A, Perdrix A, Boyer O, et al. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol.* 2008;127:14-25.
42. Chung JB, Silverman M, Monroe JG. Transitional B cells: step by step towards immune competence. *Trends Immunol.* 2003;24:343-9.
43. Gottenberg JE, Mariette X, Le lymphocyte B de la théorie à la pratique. In: Mariette X, Sibilia J. *Immunopathologie pour le praticien.* Medecine Plus;2005.
44. Shlomchik MJ. Activating systemic autoimmunity: B's, T's, and tolls. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:626-33.
45. Jacquot S, Boyer O. Heterogeneity and function of human B lymphocytes. *Med Sci (Paris).* 2006;22:1075-80.
46. Shrestha B, Hashiguchi T, Ito T, Miura N, Takenouchi K, Oyama Y, et al. B cell-derived vascular endothelial growth factor A promotes lymphangiogenesis and high endothelial venule expansion in lymph nodes. *J Immunol.* 2010;184:4819-26.
47. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:307-15.
48. Zotos D, Tarlinton DM. Determining germinal centre B cell fate. *Trends Immunol.* 2012;33:281-8.
49. Shlomchik MJ, Weisel F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. *Immunol Rev.* 2012;247:52-63.
50. Joao C, Ogle BM, Geyer S. Immunoglobulin promotes the diversity and the function of T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36:1718-28.
51. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.
52. Davis JM, 3rd, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:659-73.
53. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
54. Agarwal SK. Core management principles in rheumatoid arthritis to help guide managed care professionals. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9 Suppl B):S03-8.
55. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:663-75.
56. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martin-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:683-90.
57. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i86-8.
58. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:745-57, vii-viii.
59. Has. Indépendance de l'expertise : la Haute Autorité de Santé tient ses engagements. 2011.
60. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762-84.

61. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75.
62. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-7.
63. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2-45.
64. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1856-62.
65. Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005;72:222-8.
66. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour l'utilisation des agents anti-TNF α chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. 2007 December 2007;74:1301-11.
67. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2252-61.
68. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108-15.
69. Goëb V, Buch MH, Vital EM, Emery P. Costimulation blockade in rheumatic diseases: where we are? *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:244-50.
70. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23.
71. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23.
72. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2572-81.
73. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806.
74. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 7.
75. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients:

- a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113:4834-40.
76. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3692-701.
77. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, Graninger WB. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R161.
78. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1566-75.
79. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goëb V, Henshaw K, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1273-9.
80. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2993-9.
81. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol*. 2012;39:240-6.
82. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1557-9.
83. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, Duhamel A, Dupont-Creteur C, Legrand JL, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF-alpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281-4.
84. Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, Hernandez MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:991-7.
85. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loet X, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:933-8.
86. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: Results from a french university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct 8.
87. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80.
88. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:883-8.
89. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2146-54.
90. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2377-86.

91. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54:723-32.
92. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, Bertsias G, Papadimitraki E, Raptopoulou A, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R131.
93. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R123.
94. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dornier T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909-20.
95. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:613-20.
96. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, Barnard J, Owen T, Cushing E, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol.* 2007;122:139-45.
97. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev.* 2010;9:801-3.
98. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:329-36.
99. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Jan 2.

Table des Figures

Figure 1 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, extrait de (16)	6
Figure 2 : Activation des ostéoclastes, extrait de (30)	8
Figure 3 : Lymphopoïèse B	11
Figure 4 : Rôles du lymphocyte B, extrait (37)	13
Figure 5 : Objectifs de traitement selon les recommandations EULAR, extrait de (53).	17

Table des Tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques ACR/EULAR 2010.....	15
Tableau 2 : Réponse thérapeutique EULAR	17
Tableau 3 : Caractéristiques de la population	30
Tableau 4 : Evolution du taux périphérique de lymphocyte B CD19 ⁺ et sous populations avant et à 2 mois du rituximab.....	31
Tableau 5 : Risque relatif de rechute clinique lors de la détection de lymphocytes B.....	32
Tableau 6 : Facteurs pronostiques de bonne réponse thérapeutique au rituximab.....	33
Tableau 7 : Evolution des paramètres biologiques sous rituximab.....	33

Table des Matières

Liste des professeurs et des enseignants de la faculté.....	i
Mention légale.....	viii
Remerciements.....	ix
Épigraphe	x
Résumé.....	xi
<i>Abstract</i>	xii
Sommaire	xiii
Glossaire.....	xiv
Introduction	1
I. Rappels théoriques	2
I. A. Physiopathologie de la PR.....	2
I. A. 1. Facteurs déclenchants.....	2
I. A. 2. Mécanismes physiopathologiques.....	3
I. A. 1. a) Les acteurs cellulaires	3
I. A. 1. b) Les acteurs intercellulaires.....	5
I. A. 3. La destruction articulaire.....	6
I. B. Le cycle du lymphocyte B.....	8
I. A. 4. Maturation du lymphocyte B.....	8
I. A. 5. Rôles du lymphocyte B	12
I. C. Traitement de la PR.....	13
I. A. 6. Diagnostic.....	13
I. A. 7. Principes du traitement.....	15
I. A. 8. Les options thérapeutiques	18
I. A. 1. c) Les traitements de fonds synthétiques.....	18
I. A. 1. d) Les biothérapies (anti-TNF α , abatacept, tocilizumab)	19
I. A. 1. e) Le rituximab	22
I. D. Bases scientifiques et justifications de ce travail	26
I. E. Objectifs.....	26

Table des Matières

II. Patients et Méthodes	27
I. F. Patients	27
I. G. Typage lymphocytaire	27
I. H. Analyses statistiques	28
III. Résultats	29
I. I. Caractéristiques de la population	29
I. J. Déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab	30
I. K. Evolution de la déplétion lymphocytaire B	31
I. L. Suivi de la réponse clinique et facteurs pronostiques de bonne réponse	32
I. M. Evolution des paramètres biologiques sous rituximab	33
IV. Discussion	34
Conclusion	38
Annexes	39
Bibliographie	41
Table des Figures	47
Table des Tableaux	48
Table des Matières	49

INTÉRÊT DU SUIVI DE LA DÉPLÉTION LYMPHOCYTAIRE B CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE TRAITÉS PAR RITUXIMAB.

Objectifs : Le rituximab est un biomédicament permettant de contrôler certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (PR). Cependant le schéma posologique actuel impose d'attendre un début de rechute de la maladie pour envisager un nouveau cycle de traitement. L'intervalle entre deux cycles de traitement varie d'un patient à l'autre et est donc imprévisible lors de l'initiation d'un traitement par rituximab. Notre objectif est d'évaluer l'intérêt du suivi de la déplétion des sous-populations lymphocytaires B après initiation du rituximab pour guider le retraitement afin de devancer la rechute clinique de la maladie.

Méthodes : Étude monocentrique prospective, ayant inclus tous les patients atteints de PR répondant aux critères diagnostiques de l'EULAR et recevant 2 perfusions d'un gramme de rituximab à 15 jours d'intervalle. Les patients ont été suivis cliniquement et biologiquement tous les deux mois jusqu'à leur retraitement. L'évaluation clinique colligeait l'activité clinique de la PR et les d'événements indésirables. L'évaluation biologique comportait les paramètres inflammatoires, les anticorps, les titres d'immunoglobulines et le typage lymphocytaire B. Le clinicien, à chaque visite était en insu des résultats du typage lymphocytaire pour décider ou non d'une rechute et donc d'un retraitement. Un test du Chi 2 a été utilisé pour la comparaison entre la population de cellules B avant et après traitement, et une régression logistique univariée a été utilisée pour déterminer le risque relatif de rechute clinique après détection des lymphocytes B dans le sang périphérique.

Résultats : Trente neuf patients ont été inclus de mars 2010 à décembre 2011 avec un suivi jusqu'en janvier 2013. Sept patients ont bénéficié de deux cycles de traitement, un total de 46 cycles de rituximab ont ainsi été analysés. Le DAS 28 moyen initial était 5,35; 33 patients avaient des facteurs rhumatoïde et /ou des anti-CCP. A 6 mois, il a été observé une réponse clinique bonne à modérée selon les critères EULAR pour 44 cycles (96%). La durée moyenne entre 2 cycles était de 13 mois.

Après les 2 perfusions de rituximab, le nombre total de cellules CD19⁺ a diminué significativement (0,155G/l vs 0,0002G/l, $p < 0,0001$) avec une déplétion complète pour tous les patients en lymphocytes B mémoires (CD19⁺ CD27⁺) et transitionnels (CD19⁺ CD38⁺⁺ CD24⁺⁺) ($p < 0,0001$). À la rechute clinique les lymphocytes B étaient ré-ascensionnés chez tous les patients sauf un. Lorsque des lymphocytes B CD19⁺ sont détectés, le risque relatif de rechute clinique à 4 mois de cette ré-ascension était de 12,3 [1,25 – 121,3] ($p = 0,01$).

Conclusion : Le suivi de la déplétion en lymphocytes B semble permettre de prédire la rechute clinique de la polyarthrite rhumatoïde des patients traités par rituximab. La ré-ascension des lymphocytes B CD19⁺ précède la rechute clinique et permet donc de prédire celle-ci avec 4 mois d'avance.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, déplétion lymphocytaire B, rituximab